

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

B F

(11)Publication number : 09-059258

(43)Date of publication of application : 04.03.1997.

(51)Int.Cl. C07D233/88
 C07D235/30
 C07D263/48
 C07D263/58
 C07D277/42
 C07D277/82
 C07D405/06
 C07D405/12
 C07D417/06
 C07D417/12
 // A61K 31/415
 A61K 31/415
 A61K 31/415
 A61K 31/415
 A61K 31/415
 A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/425

(21)Application number : 07-225989

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 11.08.1995

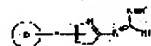
(72)Inventor : MATSUI TOSHIAKI
 TATSUMI TADASHI
 OUCHIDA SHUICHI

(54) GUANIDYL DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new guanidyl derivative, having excellent suppressing actions on the Maillard reaction and antioxidant actions in combination and further high safety and useful for treatment and/or prevention of diabetic complications, atherosclerosis, etc.

SOLUTION: This guanidyl derivative of formula I [Z is S, O or NR² (R² is H or a 1-4C alkyl); R¹ is H, a 1-4C alkyl or a 2-5C acyl; A is a single bond, a 1-8C alkylene, etc.; ring D group is a group of formula II [R³ is H, a 1-4C alkyl or a 2-5C acyl; (1) is 0 or 1-10; R⁴ is a 1-4C alkyl; (p) is 0 or 1-2], formula III [R⁵ is a 1-7C alkyl, a halogen, etc.; (m) is 0 or 1-5] or formula IV [R⁷ is a 1-7C alkyl, phenyl, etc.; (n) is 0 or 1-3, etc.]] or its acid addition salt, e.g. a compound of formula V is cited. For example, the compound of formula V is obtained by using a compound prepared from a 3,5-di-*t*-butyl-4- hydroxybenzaldehyde and methyl triphenylphosphoranylideneacetate as a starting raw material through several steps.



I



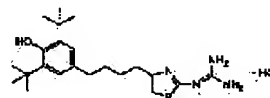
II



III



IV



V

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

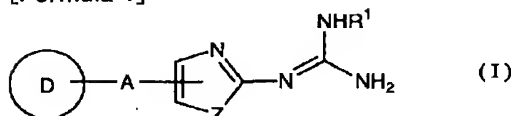
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

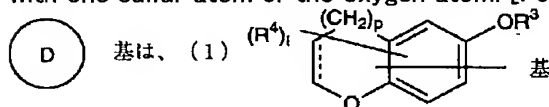
[Claim(s)]

[Claim 1] General formula (I)

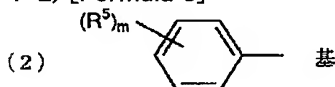
[Formula 1]



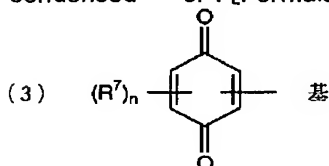
(The inside of a formula and Z are a sulfur atom, an oxygen atom, or NR₂ (R₂ expresses a hydrogen atom or the alkyl group of C1-4 among a basis.)) R₁ expresses a hydrogen atom, the alkyl group of C1-4, or the acyl group of C2-5, and A expresses single bond, the alkylene machine of C1-8, and the alkylene machine of C2-8 with which one carbon atom is replaced with one sulfur atom or the oxygen atom. [Formula 2]



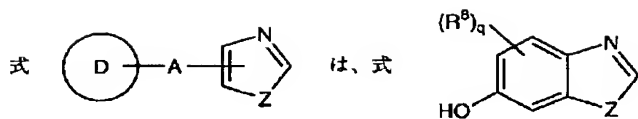
(— R₃ expresses a hydrogen atom, the alkyl group of C1-4, or the acyl group of C2-5 among a basis, I expresses 0, or 1-10, R₄ expresses the alkyl group of C1-4, and p expresses 0, or 1-2) [Formula 3]



the inside of a basis and R₅ are the alkyl group of C1-7, and six OR (the inside of a basis, and R₆ — a hydrogen atom —) the alkyl group of C1-4, the acyl group of C2-5, a phenyl group, or phenyl-C1 - 4 alkyl group is expressed halogen atom, phenyl group, or phenyl - C1 - 4 alkyl groups, the cycloalkyl machine of C5-7, or cycloalkyl-C1 - 4 alkyl group of C5-7 is expressed, and m expresses 0, or 1-5 or the above-mentioned ring which the benzene ring has condensed — or . [Formula 4]



(— the inside of a basis, and R₇ — alkyl group [of C1-7], phenyl group, or phenyl - C1 - 4 alkyl groups, the cycloalkyl machine of C5-7, or cycloalkyl-C1 - 4 alkyl group of C5-7 is expressed, and n expresses 0, or 1-3) is expressed. moreover [Formula 5]



(— the inside of a formula, and R⁸ — alkyl group [of C1-7], phenyl group, or phenyl - C1 - 4 alkyl groups, the cycloalkyl machine of C5-7, or cycloalkyl-C1 - 4 alkyl group of C5-7 is expressed, and q expresses 0, or 1-3) is expressed. However, a sulfur atom or an oxygen atom among (i) A [Formula 6]



It is alike and does not join together directly (ii).
[Formula 7]



In ** (1), a sulfur atom or an oxygen atom among A [Formula 8]



It is alike and does not join together directly. The guanidyl derivatives shown, those acid addition salts.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

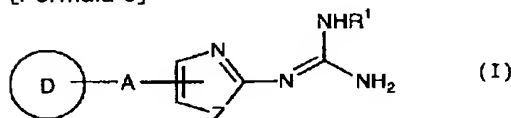
DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention relates to a guanidyl derivative useful as medicine. If it says in more detail, this invention will be one general formula (I).

[Formula 9]



(— all signs express the same meaning as a postscript among a formula the guanidyl derivatives shown by), those acid addition salts, and 2 — those manufacture methods and 3 — it is related with the medicine which contains them as an active principle

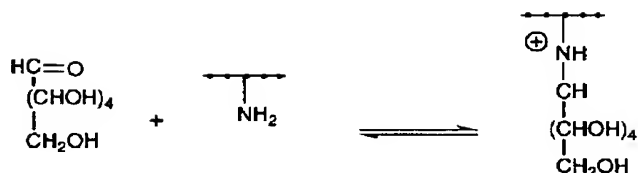
[0002]

Background of the Invention] Maillard (Maillard) reported in 1912 paying attention to the phenomenon colored brown, when amino acid and the mixture of reducing sugar were heated [Maillard, L.C., Compt.Rend.Soc.Bio., 72, and 599] (1912). This is based on the reaction of amino acid and sugar, and it suggested that this reaction might occur after that also in the living body. It continued till 1968 and reported that hemoglobin-A1c which is the small component of hemoglobin increased RABA (Rahbar) in a diabetic [Rahbar.S., Clin.Chim.Acta., 22, and 296] (1968). Combining [behind / with the beta chain amino terminus valine]—with mold in which glucose carried out AMADORI (Amadori) inversion—the chemical structure of this HbA1c [Koenig, R.J., Blobstein, S.H., & Cerami, A., and J. Biol.Chem., 252, 2992 (1977)], And occurring [this reaction]—in non-enzyme target (nonenzymatic) [Stevens, V.J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J.Biol.Chem., and 252, 2998 (1977)] etc. was clarified. It was checked that the Maillard reaction has occurred in the living body.

[0003] A Maillard reaction starts first as the initial stage for the amino group of reducing sugar and protein to start glycosylation (glycosylation), and form an Amadori-rearrangement product. if this advances further — protein — bridge formation polymerization [— this polymerization object is called glycosylation product (it is written as Advanced Glycosylation End products;AGE.) which advanced] It carries out and the solubility falls, it is hard coming to receive an operation of a protease, fluorescence occurs soon, and it colors brown. Although various mechanisms of AGE generation are advocated, according to Brown Lee and others (Brownlee), it is as follows, for example (Brownlee, M.et al., Science, 232, and 1629 (1986)).

[0004]

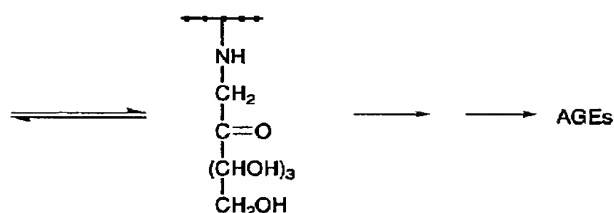
[Formula 10]



グルコース

プロテイン

シッフ塩基



アマドリ転位生成物

[0005] Although a Maillard reaction is a phenomenon seen also in healthy people, in the diabetic to whom the blood sugar level rises, and the late protein part of metabolic turnover, it sees notably. For example, at hemoglobin, a diabetes mouse is 2.7 of a normal mouse.

Glycosylation of twice has taken place and also set [Monnier, V.M.et al., the Maillard Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am.Chem.Soc. and Washington D.C.] (1983) and a serum albumin to a diabetic. ** glycosylation is accelerating [Guthrow, C.E.et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.76, and 4258] (1979). typical diabetes nature kidney trouble appears with repeating to a mouse the blood serum protein which furthermore glycosylated, and injecting intravenously over 12 weeks — [Monnier, V.M.et al., Clin.Endocrinol.Metab., 11, and 431] (1982) have become clear

[0006] Once the crystalline of an eyeball lens is biosynthesized, it is special protein which does not carry out metabolic turnover at all. When glycosylation took place in this crystalline, it was admitted that change arises in a spacial configuration, an enzyme participates in the sulfhydryl group in a molecule, and an S-S bond was formed and macromolecule-ized. In the case of the diabetes student cataract of a rat, the combination with a glucose reaches no less than 10 normal times, and the S-S bond in a molecule also increases it [Monnier, V.M.& Cerami, A.Clin, Endocrinol.Metab, 11, and 431] (1982).

[0007] Coloring of polymerization, insoluble-izing, and fluorescence generating, yellow – brown has taken place with glycosylation of a crystalline, and such change coincides with change of the lens by aging well [Chiou, S.H., Chylack, L.T.Jr., Tung, W.H., & Bunn, F., J.Biol.Chem.256, and 5176] (1981).

[0008] It is protein which is rich in a lysine and a hydroxylysine, and metabolic turnover is also late, existence of a connective with a glucose is found out by the mesangium basement membrane, *****, etc., and the collagen which exists in a connective tissue, and an elastin are [Monnier and V.M. Stevens, V.J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog.Food Nutr.Sci.5, 315, Pergamon Press, London], [Rosenburg, H., Modrak and J.B. which are considered that there is relation also in hardening of a blood vessel wall, Hassing, J.M., aluminum-Turk, W.A., & Stohs, S.J., and Biochem.Biophys. Res.Comm., 91, 498 (1979)]. Moreover, the non-enzyme-glycosylation of nerve myelin protein can be considered as a cause of diabetes nature neuropathy [Monnier, V.M.et al., Clin.Endocrinol.Metab.11, and 431] (1982).

[0009] Thus, it is thought that the Maillard reaction is participating not only in diabetic various complications but in the various disorders accompanying aging (aging). Moreover, it is reported by the latest research that the free radical may be participating in glycosylation of protein

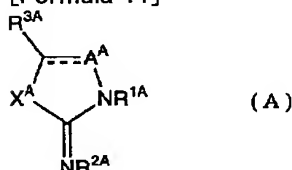
[Diabete & Metabolism (Paris), 14, and 25-30 (1988)].

[0010]

[Description of the Prior Art] Reference of the matter which checks a Maillard reaction recently is performed on the basis of the above backgrounds. For example, Brown Lee and others showed that an aminoguanidine prevents a Maillard reaction in in vitro (in vitro) one, and that generation of AGE in an artery wall would be suppressed if a diabetes rat is further medicated with an aminoguanidine [Brownlee, M. et al., Science, 232, and 1629] (1986). And the amino group (it combined with the guanidino machine) of the aminoguanidine which is a nucleophilic hydrazine compound as the operation mechanism blocks the activity carbonyl group in an Amadori-rearrangement product, and suppose that it is it for preventing that the bridge formation polymerization of the Amadori-rearrangement product is carried out further. [0011] Furthermore, on the JP,62-142114,A specifications, the constituent which suppresses the generation of a secondary glycosylation end product which consists of a compound which has an activity carbonyl group in an Amadori-rearrangement product and the active-nitrogen content machine (amino group combined with the guanidino machine) which can react is suggested, and the aminoguanidine, alpha-hydrazino histidine, and the lysine are specifically indicated.

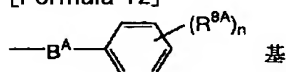
[0012] Moreover, in a JP,7-133264,A specification, it is a general formula (A).

[Formula 11]



[0013] inside of formula, and R1A — a hydrogen atom, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, etc. Expressing, R2A is the amino group, a substitution phenyl sulfonylamino machine, or —N=R4A set (among a basis). R4A expresses a low-grade alkylidene machine, a low-grade cyclo alkylidene machine, a phenyl low-grade alkylidene machine, etc. It expresses. R3A A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and low-grade ARUKENIRU machine, A phenyl low-grade alkoxy low-grade alkyl group, the phenyl group which has had the hydroxyl group, The unsaturation low-grade heterocycle low-grade alkyl group of 5 members or 6 members, — N(R6A) R7A set (among a basis) R6A expresses a low-grade alkyl group and carboxy low-grade alkyl group, low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, 6-hydroxy-2, 5 and 7, and 8-tetramethyl-2-chromanyl-methyloxy machine etc., and R7A expresses a hydrogen atom or a low-grade alkyl group or . [0014]

[Formula 12]



the inside of a basis, and bus available — a low-grade alkylene machine It expresses, R8A expresses a hydroxyl group, a nitro group, the amino group, a halogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a phenoxy machine, a phenyl low-grade alkyl group, a low-grade alkyl thio machine, a phenyl low-grade alkyl thio machine, etc., and n expresses 0, or 1-3. Expressing, XA expresses —S— or —N(R10A)— (R10A expresses a hydrogen atom or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.). [0015]

[Formula 13]

When it expresses *****, AA expresses a carbonyl group. [Formula 14]

When it expresses *****, AA expresses =C(R11A)— (R11A expresses a low-grade alkyl group and low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group etc.). The compound shown is indicated as a Maillard-reaction inhibitor.

[0016]

[Objects of the Invention] This invention persons have the depressant action which was excellent to the Maillard reaction, and it inquired to find out the new high compound of safety, and the guanidyl derivative shown by the general formula (I) found out attaining the purpose. Moreover, that this derivative also has an anti-oxidization operation also found out.

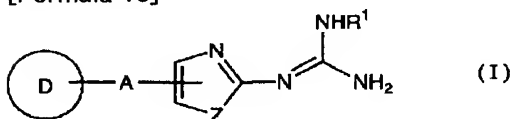
[0017]

[Description of the Prior Art] The guanidyl derivative of this invention compound is a new compound which is not known at all until now. When it explains in detail, the compound shown by the formula (A) is a compound which has a thiazole or an imidazole ring among the conventional technology. However, the basis replaced by the 2nd place of those rings is hydrazino (when R2A is an amino group) or a substitution hydrazino machine (when R2A is a substitution phenyl sulfonylamino machine or $-N=R4A$). It is the compound with which this invention compound makes a guanidyl machine indispensable to it at the 2nd place of a thiazole, an oxazole, or an imidazole ring. Therefore, this invention compound can be said for the compound shown by the formula (A) to be a compound which has completely different structure. Moreover, it can be said that this invention compound differs from the compound shown by the aforementioned formula (A) also from the point of having an antioxidation operation.

[0018]

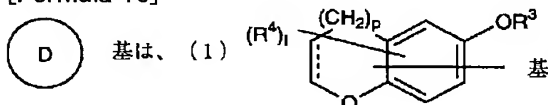
[Description of the Invention] this invention is one general formula (I).

[Formula 15]



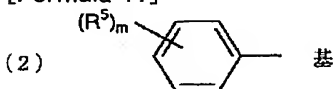
[0019] the inside of a formula and Z are a sulfur atom, an oxygen atom, or NR2 (the inside of a basis, and R2 — a hydrogen atom or the alkyl group of C1-4) It expresses. R1 expresses a hydrogen atom, the alkyl group of C1-4, or the acyl group of C2-5, and A expresses single bond, the alkylene machine of C1-8, and the alkylene machine of C2-8 with which one carbon atom is replaced with one sulfur atom or the oxygen atom. [0020]

[Formula 16]



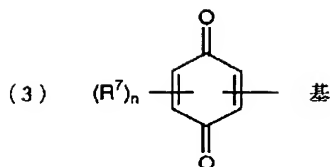
(— R3 expresses a hydrogen atom, the alkyl group of C1-4, or the acyl group of C2-5 among a basis, l expresses 0, or 1-10, R4 expresses the alkyl group of C1-4, and p expresses 0, or 1-2) [0021]

[Formula 17]



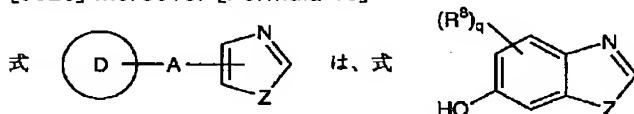
(The inside of a basis and R5 are the alkyl group of C1-7, and six OR (R6 expresses a hydrogen atom, the alkyl group of C1-4, the acyl group of C2-5, a phenyl group, or phenyl-C1 - 4 alkyl group among a basis.)) halogen atom, phenyl group, or phenyl - C1 - 4 alkyl groups, the cycloalkyl machine of C5-7, or cycloalkyl-C1 - 4 alkyl group of C5-7 is expressed, and m expresses 0, or 1-5 or the above-mentioned ring which the benzene ring has condensed — or . [0022]

[Formula 18]



(— the inside of a basis, and R7 — alkyl group [of C1-7], phenyl group, or phenyl - C1 - 4 alkyl groups, the cycloalkyl machine of C5-7, or cycloalkyl-C1 - 4 alkyl group of C5-7 is expressed, and n expresses 0, or 1-3) is expressed.

[0023] moreover [Formula 19]



(— the inside of a formula, and R8 — alkyl group [of C1-7], phenyl group, or phenyl - C1 - 4 alkyl groups, the cycloalkyl machine of C5-7, or cycloalkyl-C1 - 4 alkyl group of C5-7 is expressed, and q expresses 0, or 1-3) is expressed.

[0024] However, a sulfur atom or an oxygen atom among (i) A [Formula 20]



It is alike and does not join together directly (ii).

[Formula 21]



In ** (1), a sulfur atom or an oxygen atom among A [Formula 22]



it is alike and does not join together directly the guanidyl derivatives shown, those acid addition salts, and 2 — those manufacture methods and 3 — it is related with the medicine which contains them as an active principle

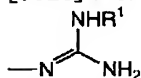
[0025] The alkyl groups of C1-4 shown by R1, R2, R3, R4, and R6 are a methyl, ethyl, a propyl, butyls, and these isomer machines among a general formula (I). The acyl groups of C2-5 shown by R1, R3, and R6 are an acetyl, a propionyl, the butyryl, valeryl machines, and these isomer machines among a general formula (I). Phenyl shown by R5, R6, R7, and R8 among a general formula (I) - C1 - 4 alkyl groups are the methyl replaced by one phenyl group, ethyl, a propyl, butyls, and these isomer machines. The alkyl groups of C1-7 shown by R5, R7, and R8 are a methyl, ethyl, a propyl, butyl, a pentyl, a hexyl, heptyl machines, and those isomer machines among a general formula (I).

[0026] The alkylene machines of C1-8 shown by A are a methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylen, pentamethylene, a hexamethylene, heptamethylene, octamethylene machines, and these isomer machines among a general formula (I). Ethylene, trimethylene, tetramethylen, pentamethylene, a hexamethylene, heptamethylene, an octamethylene machine, and one carbon atom in these isomer machines replace the alkylene machine of C2-8 with which one carbon atom shown by A replaced one sulfur atom or the oxygen atom with a sulfur atom or one oxygen atom among a general formula (I). As a halogen atom shown by R5, a fluorine, chlorine, a bromine, and iodine are mentioned among a general formula (I).

[0027] In this invention, it points especially in the inside of a specification, and a structure expression, and as long as there is nothing, an isomer includes this all. For example, the thing of a straight chain and the thing of a branched chain are contained in an alkyl group, an alkylene machine, and an alkenylene group, and the double bond under double bond in an

alkenylene group contains what is E, Z, and EZ mixture. Moreover, the isomer produced by existence of asymmetric carbon atoms in case the alkyl group of a branched chain exists is also contained.

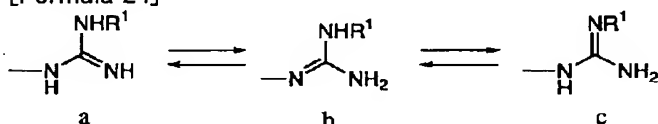
[0028] Moreover, inside of this invention, [Formula 23]



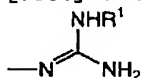
It comes out, and as the basis shown is shown below, a tautomerism exists.

[0029]

[Formula 24]



[0030] It depends. [Formula 25]



It comes out and the basis shown expresses all the above-mentioned bases of a, b, and c.

[0031]

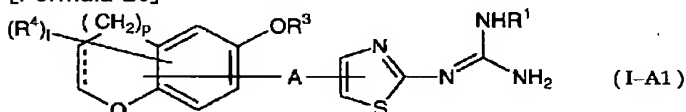
[Salt] The compound shown by the general formula (I) is changed into an acid addition salt by request by the well-known method. It is desirable to be non-toxicity and that an acid addition salt is water-soluble. As a suitable acid addition salt, organic acid chloride like a hydrochloride, the hydrobromate, hydrogen iodide acid chloride, a sulfate, phosphate, an inorganic-acid salt like a nitrate or acetate, a lactate, a tartrate, a benzoate, a citrate, methanesulfonic acid chloride, an ethane-sulfonic-acid salt, a benzenesulfonic-acid salt, a toluenesulfonic acid salt, an isethionic-acid salt, a glucuronic acid salt, and a gluconate is mentioned, for example. An acid addition salt is obtained by making the compound shown by the general formula (I) react the amount of theory every with a desired acid in a well-known method, for example, a suitable solvent.

[0032]

[The concrete compound of this invention] As a desirable compound of this invention, the following general formulas (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-B1), (I-B [2]), (I-B3), (I-B4), (I-C1), (I-C2), (I-C3) or (I-C4) the compound shown, and the compound of an example are mentioned.

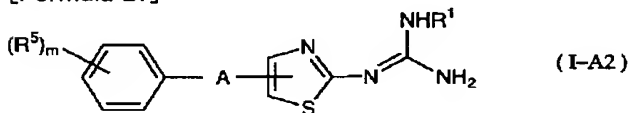
[0033]

[Formula 26]



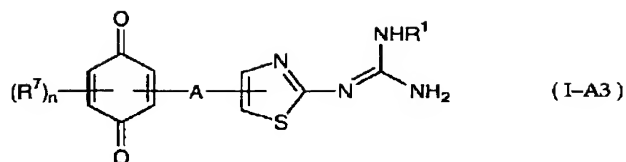
[0034]

[Formula 27]



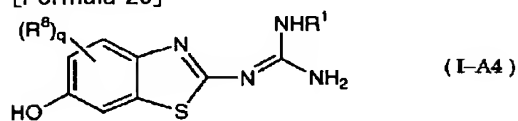
[0035]

[Formula 28]



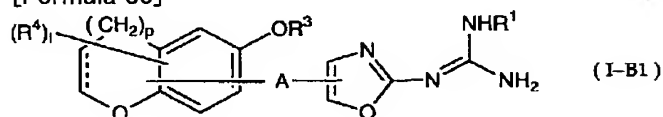
[0036]

[Formula 29]



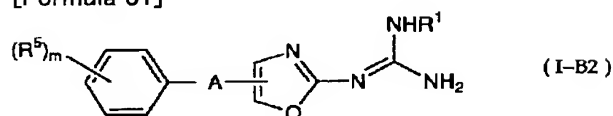
[0037]

[Formula 30]



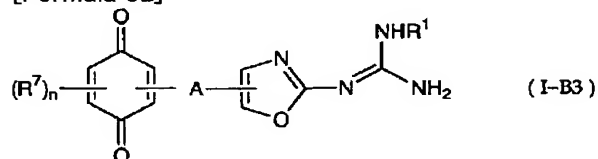
[0038]

[Formula 31]



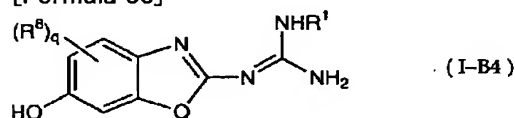
[0039]

[Formula 32]



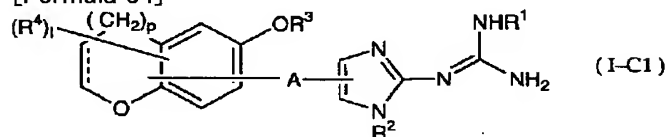
[0040]

[Formula 33]



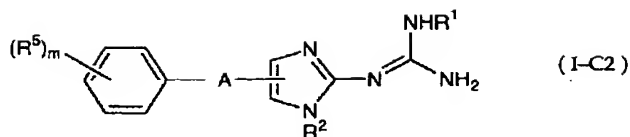
[0041]

[Formula 34]



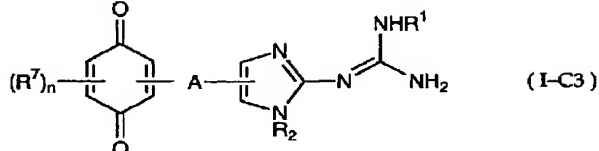
[0042]

[Formula 35]



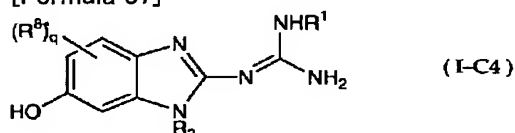
[0043]

[Formula 36]



[0044]

[Formula 37]

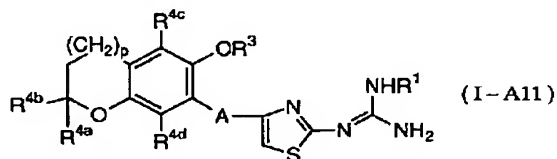


[0045] The compound shown as a concrete compound in the following tables 1-24 and the compound of an example are mentioned. In addition, front Naka and Me express a methyl group, t-Bu expresses a tertiarybutyl machine, Ph expresses a phenyl group, and Bz expresses a benzyl.

[0046]

[Table 1]

表 1



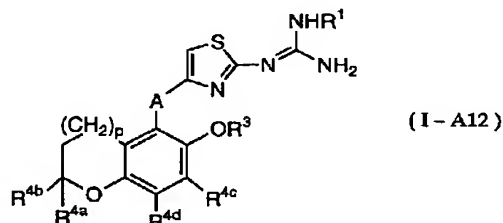
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -

17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$

[0047]

[Table 2]

表 2

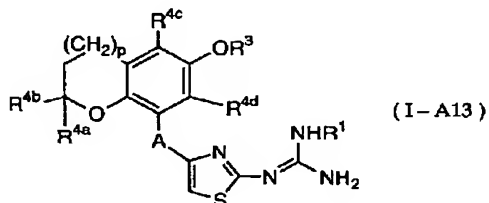


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	$-(CH_2)_4-$
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3SCH_2-$
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3OCH_2-$
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$

[0048]

[Table 3]

表 3



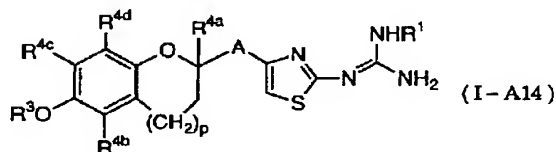
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	$-(CH_2)_4-$

5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3SCH_2-$
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3OCH_2-$
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$

[0049]

[Table 4]

表 4

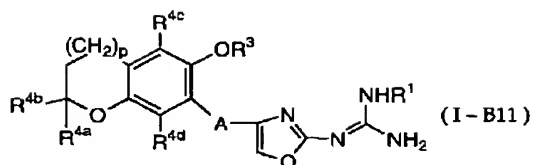


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	$-(CH_2)_4-$
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3SCH_2-$
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3OCH_2-$
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$

[0050]

[Table 5]

表 5

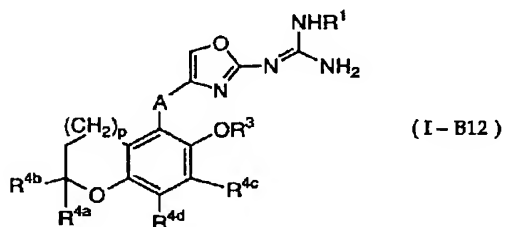


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

[0051]

[Table 6]

表 6



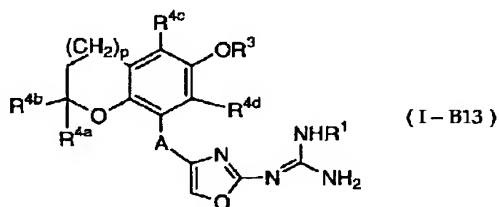
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

1 1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3OCH_2-$
1 2	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
1 3	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
1 4	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
1 5	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
1 6	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
1 7	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
1 8	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
1 9	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$

[0052]

[Table 7]

表 7

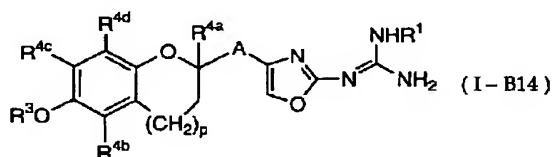


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	$-(CH_2)_4-$
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3SCH_2-$
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
1 0	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
1 1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_3OCH_2-$
1 2	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
1 3	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
1 4	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
1 5	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$
1 6	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_2-$
1 7	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(CH_2)_4-$
1 8	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2S(CH_2)_3-$
1 9	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-CH_2O(CH_2)_3-$

[0053]

[Table 8]

表 8

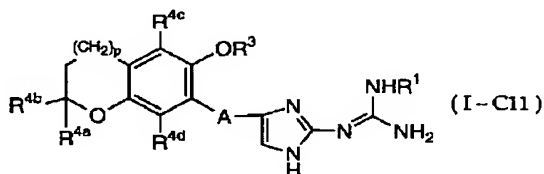


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

[0054]

[Table 9]

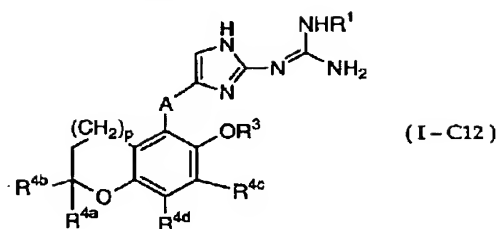
表 9



	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

[0055]
[Table 10]

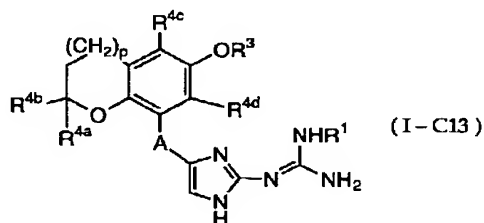
表 10



	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

[0056]
[Table 11]

表 11



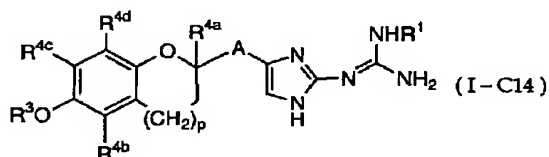
	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -

9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_2-$
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_4-$
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_2-$
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_4-$
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$

[0057]

[Table 12]

表 1 2

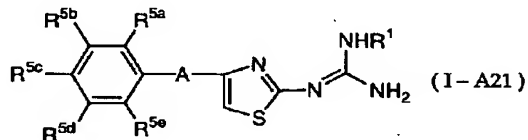


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_2-$
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_4-$
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	$-(\text{CH}_2)_4-$
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_4-$
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2-$
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_2-$
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_4-$
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_2-$
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-(\text{CH}_2)_4-$
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$

[0058]

[Table 13]

表 1 3

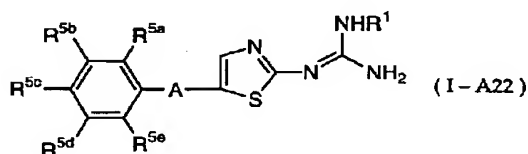


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

[0059]

[Table 14]

表 1 4



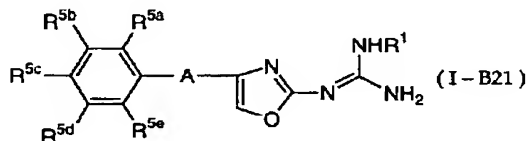
	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -

1 9	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
2 0	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

[0060]

[Table 15]

表 1 5

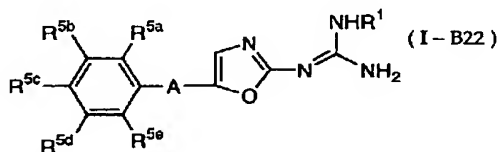


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
1 0	H	OH	H	H	H	H	単結合
1 1	H	H	H	OH	OH	H	単結合
1 2	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
1 3	H	H	H	OPh	H	H	単結合
1 4	H	H	Ph	H	H	H	単結合
1 5	H	H	H	Bz	H	H	単結合
1 6	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
1 7	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
1 8	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
1 9	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
2 0	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

[0061]

[Table 16]

表 1 6



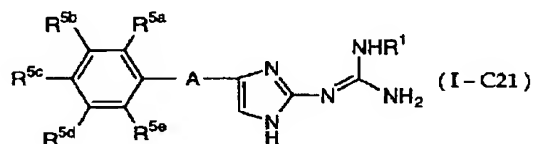
	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -

	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	連結基
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

[0062]

[Table 17]

表 17

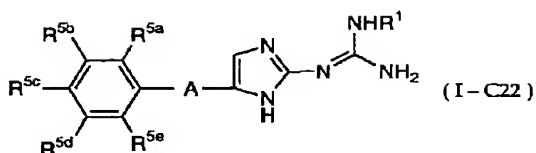


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

[0063]

[Table 18]

表 1 8

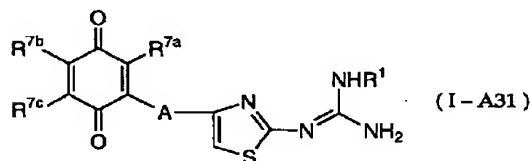


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

[0064]

[Table 19]

表 1 9

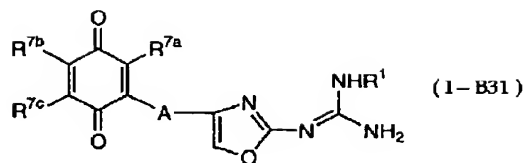


	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

[0065]

[Table 20]

表 2 0

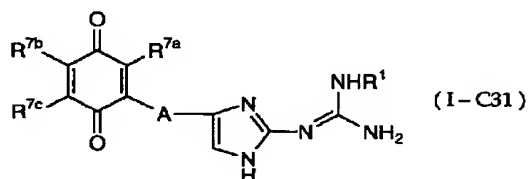


	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

[0066]

[Table 21]

表 2 1

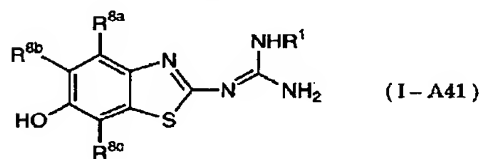


	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

[0067]

[Table 22]

表 2 2

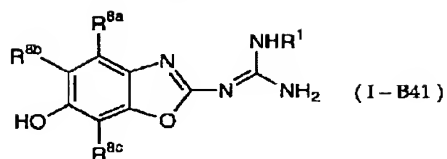


	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

[0068]

[Table 23]

表 2 3

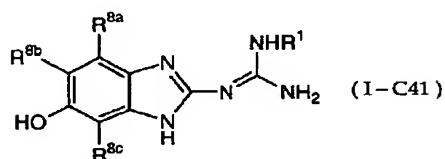


	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

[0069]

[Table 24]

表 2 4

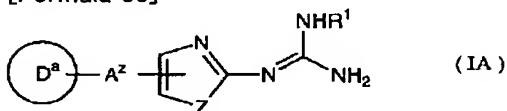


	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

[0070]

[Methods for Producing the Invented Chemical Compound] The inside of this invention compound shown by the general formula (I), (1) general formula (IA)

[Formula 38]



[0071] Inside of [formula, [Formula 39]



**. [Formula 40]



It is although the same meaning is expressed. [Formula 41]



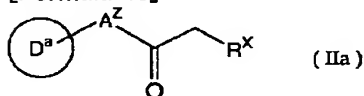
The basis which inner R3 can remove from the alkyl group of C1-4, the acyl group of C2-5, or

an acid. (For example, the alkoxyalkyl group of C2-4) is expressed, and R6 is the alkyl group of C1-4, the acyl group of C2-5, a phenyl group, and a phenyl. - Although a basis (for example, alkoxyalkyl group of C2-4) removable [with C1 - 4 alkyl groups, or an acid] shall be expressed and AZ expresses the same meaning as A, a sulfur atom should mind an alkylene. [Formula 42]



Except for the case where it is alike and has joined together, other signs express the same meaning as the above.] The compound come out of and shown is a general formula (IIa). [0072]

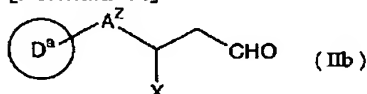
[Formula 43]



(Among a formula, RX expresses a halogen atom or an acetyloxy machine, and expresses the meaning as the above with the other same signs.) Or a general formula (IIb)

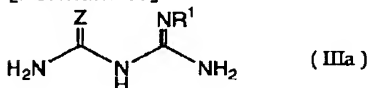
[0073]

[Formula 44]



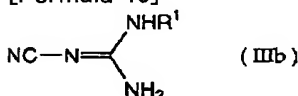
(-- among a formula, X expresses a halogen atom and other signs express the same meaning as the above The compound shown by), and general formula (IIIa)

[Formula 45]



(-- all signs express the same meaning as the above The compound shown by), or general formula (IIIb)

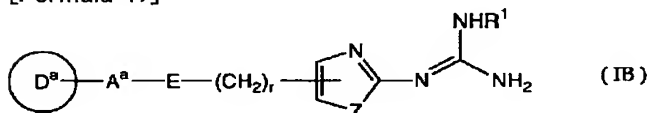
[Formula 46]



(-- all signs express the same meaning as the above When it is the basis which is made to react with the compound shown by), or R3 or R6 can remove from an acid, it can manufacture by performing acid treatment succeedingly.

[0074] Moreover, the inside of this invention compound shown by (2) general formulas (I), a general formula (IB)

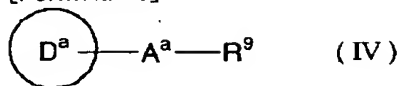
[Formula 47]



[0075] (Aa expresses the alkylene machine of C1-6 among a formula, E expresses a sulfur atom or an oxygen atom, r expresses the integer of 1-6 and other signs express the same meaning as the above.) However, the total number of the carbon atom of Aa and r (CH2) is seven or less. The compound shown is a general formula (IV).

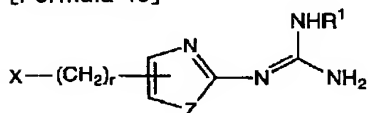
[0076]

[Formula 48]



(— among a formula, R9 expresses a hydroxyl group or an acetyl thio machine, and other signs express the same meaning as the above The compound shown by), and general formula (V)

[Formula 49]

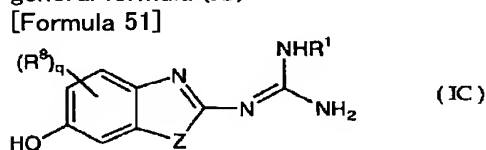


(— all signs express the same meaning as the above among a formula or [making it react with the compound shown by)] — or . [Formula 50]



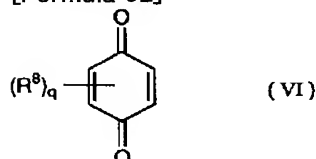
When inner R3 or R6 are a basis removable [with an acid], it can manufacture by performing acid treatment succeedingly.

[0077] Moreover, the inside of this invention compound shown by (3) general formulas (I), a general formula (IC)



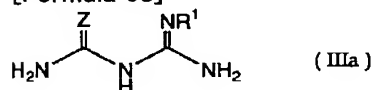
(— all signs express the same meaning as the above among a formula the compound shown by) — general formula (VI)

[Formula 52]



(— all signs express the same meaning as the above among a formula The compound shown by), and general formula (IIIa)

[Formula 53]



(— all signs express the same meaning as the above It can manufacture by making it react with the compound shown by).

[0078] a general formula (IIa) — with or (IIb), the reaction with a general formula (IIIa) is well-known, for example, is performed among an alcohol nature solvent (a methanol, ethanol, etc.) by making it react at the temperature of 80–120 degrees C a general formula (IIa) — with or (IIb), the reaction with a general formula (IIIb) is well-known, for example, is performed by making it react at 10–40 degrees C among an alcohol nature solvent (a methanol, ethanol, etc.) and under acids (hydrochloric acid etc.) existence Processing by the acid is performed by making it react under the inside of an alcohol nature solvent, organic acids (an acetic acid, trifluoroacetic acid, etc.), or inorganic-acids (hydrochloric-acid, sulfuric acid, etc.) existence (a

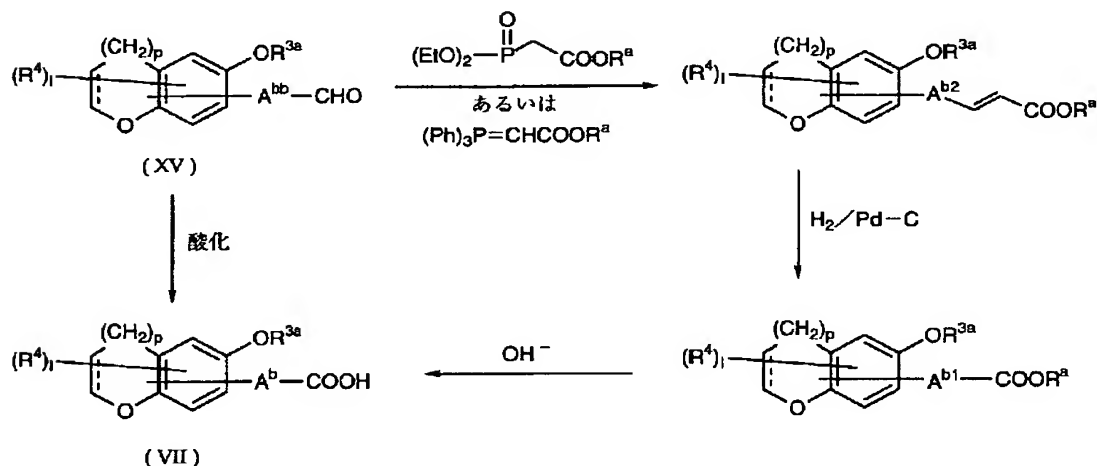
methanol, ethanol, etc.). The reaction of a general formula (IV) and a general formula (V) is well-known, for example, is performed by making it react under base (sodium ethoxide etc.) existence among an alcohol nature solvent (a methanol, ethanol, etc.). The reaction of a general formula (VI) and a general formula (IIIa) is well-known, for example, is performed by making it react under acids (hydrochloric acid etc.) existence among an alcohol nature solvent (a methanol, ethanol, etc.).

[0079] The general formula (IIa) used as a start raw material and (IIb) the compound shown by (IV) can be manufactured by the method shown in the reaction process formulas 1-8, or the well-known method, for example, a method given [this] in a specification.

[0080]

[Formula 54]

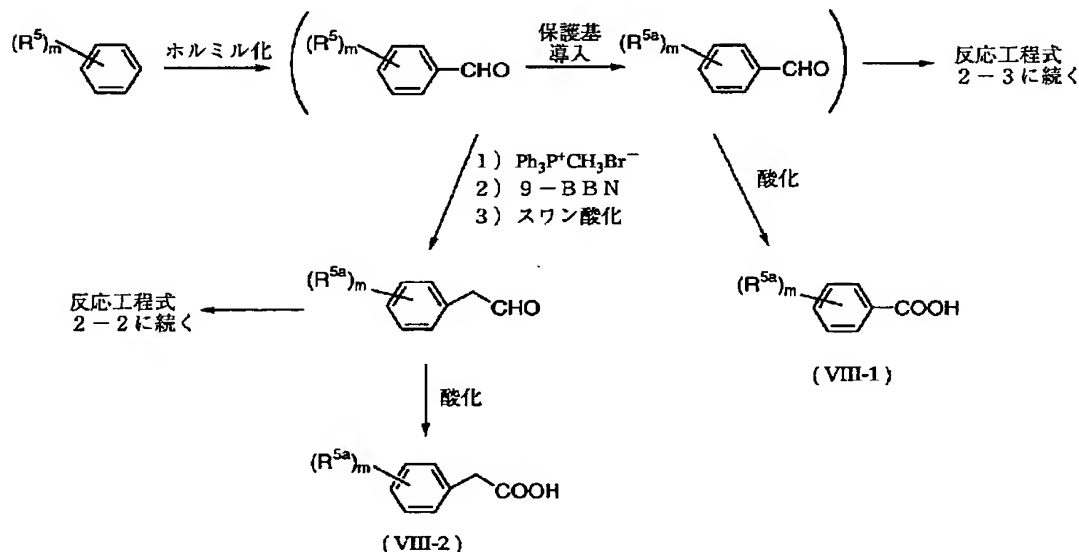
反応工程式 1



[0081]

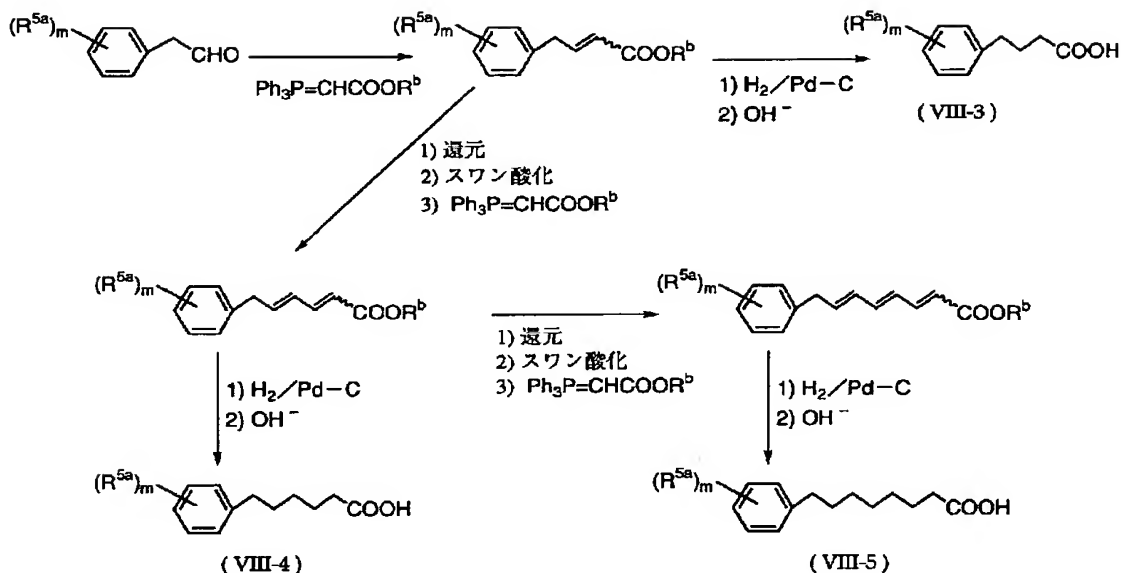
[Formula 55]

反応工程式 2-1



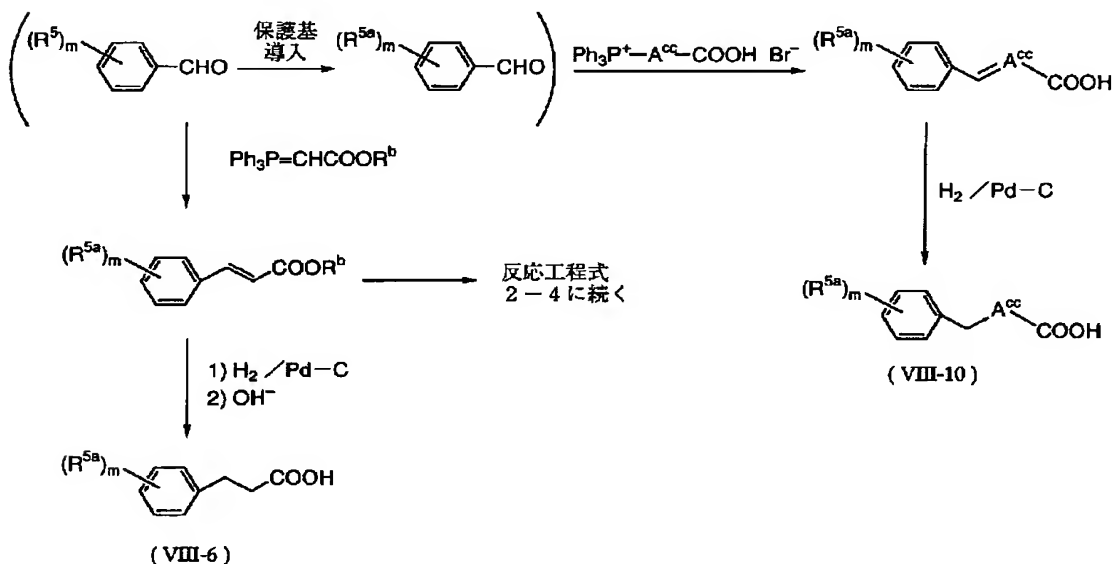
[0082]
[Formula 56]

反応工程式 2-2



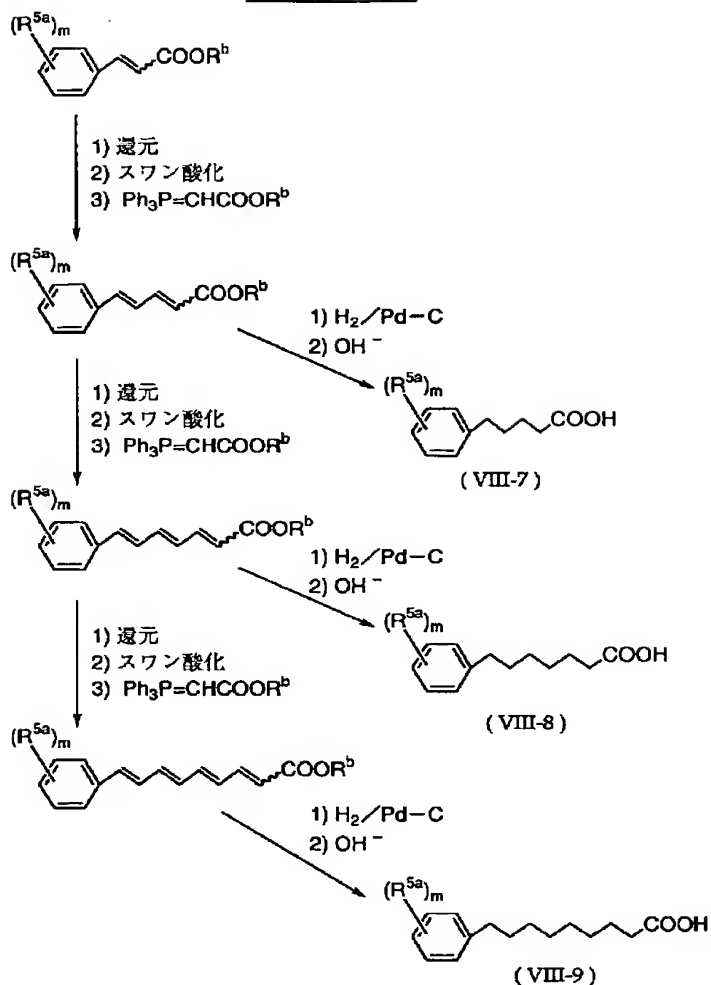
[0083]
[Formula 57]

反応工程式 2-3



[0084]
[Formula 58]

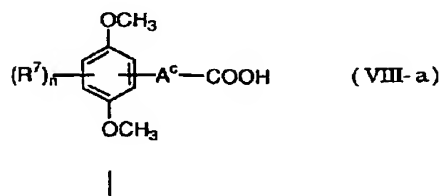
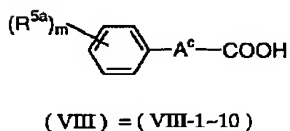
反応工程式 2-4

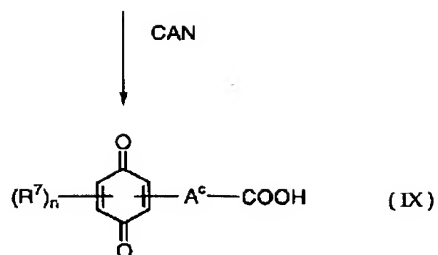


[0085]

[Formula 59]

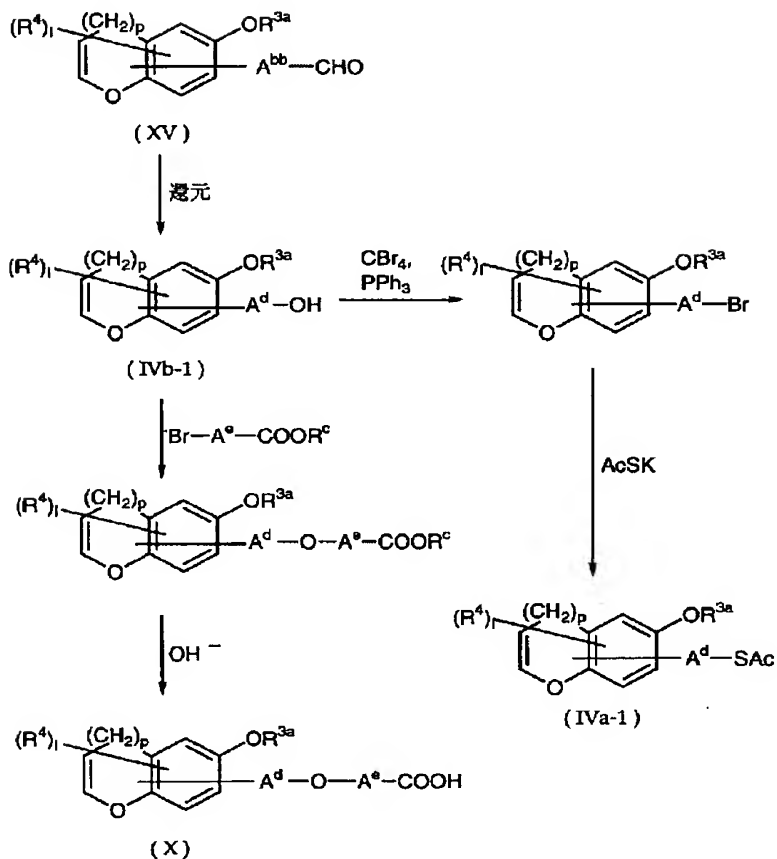
反応工程式 3





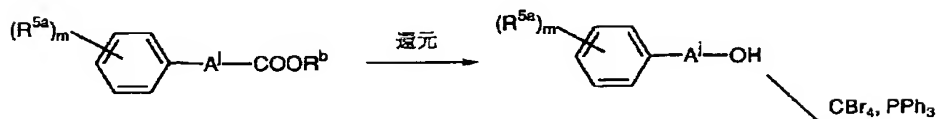
[0086]

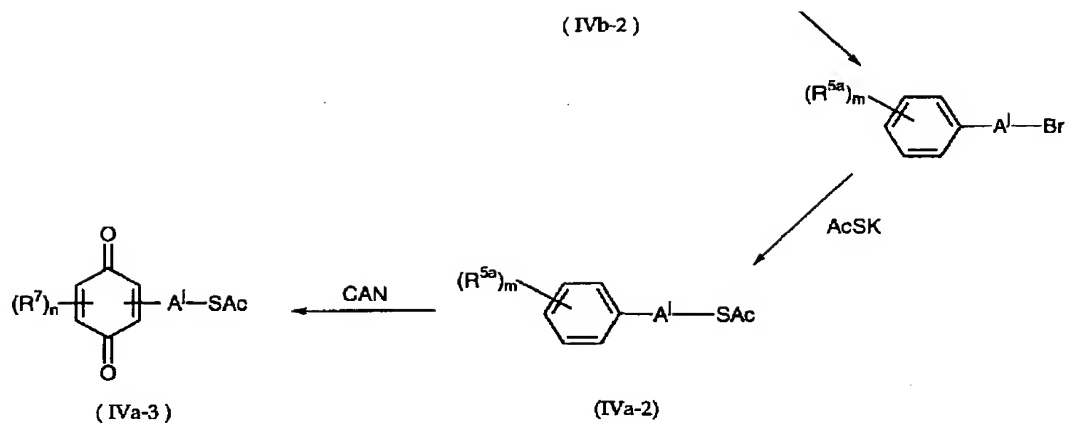
[Formula 60]

反応工程式 4

[0087]

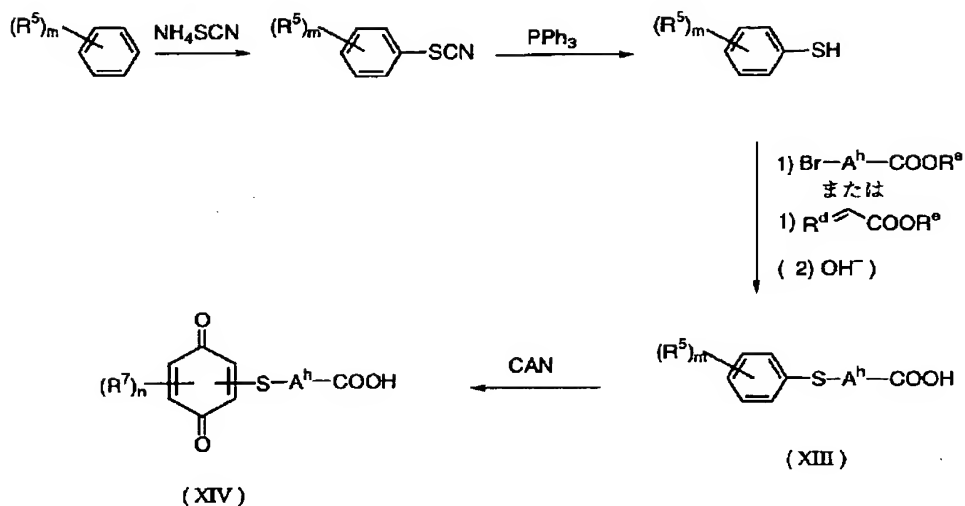
[Formula 61]

反応工程式 5



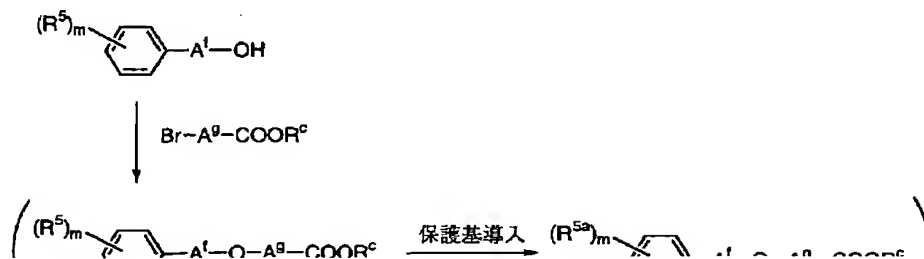
[0088]

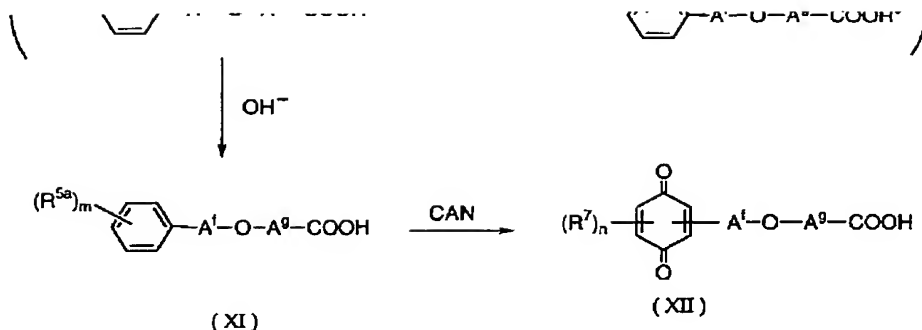
[Formula 62]

反応工程式 6

[0089]

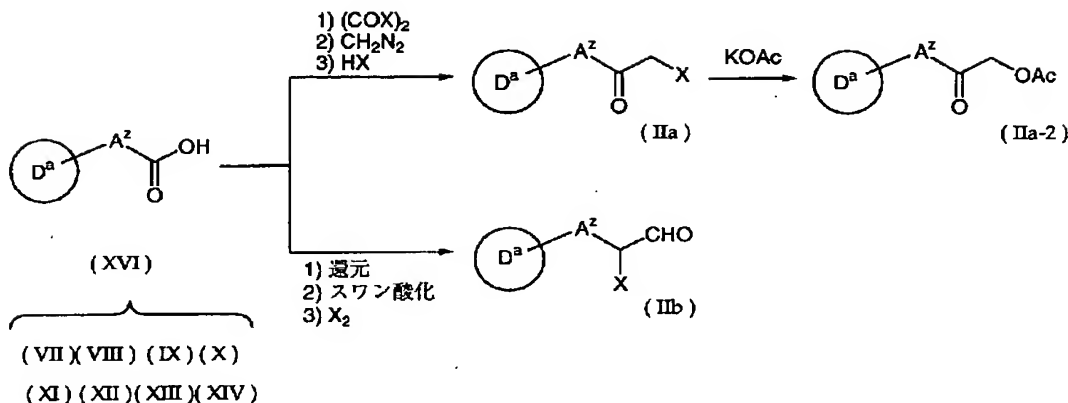
[Formula 63]

反応工程式 7



[0090]

[Formula 64]

反応工程式 8

[0091] Ab expresses single bond or the alkylene machine of C1-8 among a reaction process formula, and Ab1 is. The alkylene machine of C 7 or 8 is expressed. Ab2 The alkylene machine of C 5 or 6 is expressed. Abb Single bond or the alkylene machine of C1-6 is expressed. Ac Single bond or the alkylene machine of C1-8 is expressed. Ac1 By expressing the alkylene machine of C1-7, Ac2 expresses the alkylene machine of C2-8, Ad expresses the alkylene machine of C1-6, and Ae is the alkylene machine (however, the total number of the carbon of Ad and Ae is seven or less.) of C1-6. It expresses and Af expresses single bond or the alkylene machine of C1-6. Ag The alkylene machine of C1-7 (however, the total number of the carbon of Af and Ag is seven or less.) It expresses, Ah expresses the alkylene machine of C1-7, Ai expresses the alkylene machine of C1-6, and Aj expresses the alkenylene group of C2-8.

[0092] R3a is a basis removable [with the alkyl group of C1-4, the acyl group of C2-5, or an acid]. (For example, the alkoxyalkyl group of C2-4) is expressed. R5a The alkyl group of C1-7, OR6a set (R6a expresses the alkyl group of C1-4, the acyl group of C2-5, a basis (for example, alkoxyalkyl group of C2-4) removable [with an acid], a phenyl group, or phenyl-C1 - 4 alkyl group among a basis.) A halogen atom, a phenyl group, or phenyl - C1 - 4 alkyl groups

are expressed. Rb The alkyl group of C1-4 is expressed and Rc expresses the alkyl group of C1-4. Rd A hydrogen atom or the alkyl group of C1-5 is expressed. Re A hydrogen atom or the alkyl group of C1-4 is expressed. Ph a phenyl group -- expressing -- Et -- an ethyl group -- expressing -- AcSK -- a thioacetic-acid potassium -- expressing -- CAN -- a cerium ammonium nit rate -- expressing -- 9-BBN -- 9- a bora -- bicyclo [3.3.1] nonane is expressed

[0093] The other starting material and each other reagent in this invention are well-known in itself, or can be manufactured by the well-known method. For example, the manufacture method of the compound shown by the general formula (V) is indicated by the JP,53-147069,A specification. Moreover, the compound shown by the general formula (XV) is indicated by the PCT application number JP 95/No. 294 specification.

[0094] A resultant can be refined by methods, such as the high performance chromatography and thin-layer chromatography using the distillation under the usual refining means, for example, an ordinary pressure, or reduced pressure, silica gel, or the magnesium silicate, a column chromatography or washing, and recrystallization. Refining may be performed for every reaction and may be performed after some reaction ends.

[0095]

[Effect of the Invention] The Maillard-reaction inhibitory action of this invention compound was checked by the screening system using various protein and various sugar. For example, it was checked by the screening system described below.

(1) After having dissolved the experiment method lysozyme and the fructose in the 0.2M sodium phosphate buffer solution (pH 7.4) so that it might become the concentration of 10mg [ml] /and 100mM, respectively, and carrying out an incubation for three days at 37 degrees C, the constant rate was taken out and electrophoresis was performed using SDS-PAGE. The fixed quantity of the amount of generation of a dimer was carried out with the densitometer after dyeing by Coomassie Brilliant Blue (Coomassie Brilliant Blue) R-250 0.2% after electrophoresis. It added before the incubation, and this invention compound investigated the depressor effect to the dimer generation in various concentration, and calculated IC50 value.

(2) A result is shown in Table 25.

[0096]

[Table 25]

Example number IC50(muM) 1 4.4 1 (1) 2.9 1 (5) 9.2 1 (30) 4.4 1 (37) 1.5 1 (40) 2.7 1 (44) 5.5.

[0097] The anti-oxidization operation of this invention compound was checked by the screening system which investigates the peroxy lipid generation depressor effect described below.

(1) Maleness made to abstain from food overnight [experiment method] Sprague Dawley Perfusion was carried out from the portal vein in 0.9% sodium chloride solution which ice-cooled the rat under anesthesia, and the liver organization was extracted. It considered as the homogenate 10% using 1.15% potassium chloride solution which ice-cooled the extraction liver. FeCl2 200mM was added to obtained homogenate 200microl, and it incubated at 37 degrees C for 1 hour. According to OOKAWA's and others (Ohkawa) method [Analytical Biochemistry, 95, and refer to 351 (1979)], the amount of generation of peroxy lipid was measured by the thiobarbituric acid (TBA) method. It added before the incubation, and this invention compound investigated the effect, and computed IC50 value.

(2) A result is shown in Table 26.

[0098]

[Table 26]

Example number IC50(muM) 1 3.8 1 (5) 3.7 1 (29) 2.9 1 (32) 1.8 1 (39) 0.82 1 (25) 16 1 (47)

0.56 1 (41) 0.45 3 0.96. [0099] Table 25 and 26 shows that this invention compound, its non-toxicity salt, and its acid addition salt have Maillard-reaction inhibitory action and an antioxidation operation.

[0100]

[Toxicity] The toxicity of this invention compound is fully a low thing, and it was checked that it can be used sufficiently safely as a drug.

[0101]

[Application in a drug] Since this invention compounds shown by the general formula (I) and those acid addition salts check a Maillard reaction, they are useful to the treatment and/or prevention of various diabetic complications, for example, a coronary-arteries nature heart disease, peripheral circulatory failure, the cerebrovascular disease, the diabetes sexual nerosis, a nephropathy, arteriosclerosis, the arthrosclerosis, cataract, a retinopathy and the disorder caused by aging, for example, atherosclerosis, senile cataract, and cancer. Moreover, since this invention compounds shown by the general formula (I) and those acid addition salts have an anti-oxidization operation, i.e., the operation which suppresses the reaction of a free radical, its peroxy lipid production is useful to the medical treatment and/or prevention of the various diseases used as a cause, for example, arteriosclerosis, diabetes, myocardial infarction, a peripheral disease of the circulatory, a cerebral blood vessel obstacle, cancer, inflammation, a digestive organ disease, and aging.

[0102] for using this invention compounds shown by the general formula (I), and those acid addition salts for the above-mentioned purpose — usually — the whole body — like — or — local — taking orally — or it is parenteral and a medicine is prescribed for the patient. Although the amount of medication changes with age, weight, a symptom, a curative effect, a medication method, processing times, etc., internal use of it is usually carried out several times from 1 time per day in 1mg – 1000mg per time per one adult, or parenteral administration (it administers intravenously preferably) is carried out several times from 1 time per day in 0.1 mg–100mg per time per one adult. As described above, of course, since the amount of medication is changed on condition that various, an amount fewer than the above-mentioned amount range of medication may be enough as it, and it may be required exceeding the range.

[0103] In case this invention compound is prescribed for the patient, the injection agent for the solid-state constituent for internal use, a liquid constituent and other constituents, and parenteral administration, a medicine for external application, a ** agent, etc. are used.

[0104] A tablet, a round-head agent, a capsule, powder, a granule, etc. are contained in the solid-state constituent for internal use. A hard capsule and a soft capsule are contained in a capsule. In such a solid-state constituent, one or the active substance beyond it is mixed with at least one inactive diluent, for example, hydroxypropylcellulose, a microcrystal cellulose, starch, a polyvinyl pyrrolidone, and magnesium aluminometasilicate. The constituent may contain a solubilizing agent like additives other than an inactive diluent, for example, lubricant like a magnesium stearate, disintegrator like a calcium carboxymethyl cellulose, glutamic acid, or an aspartic acid according to a conventional method. The coat of a tablet or the round-head agent may be carried out as occasion demands with the film of stomach solubility, such as sucrose, gelatin, hydroxypropylcellulose, and hydroxypropyl methyl-cellulose phthalate, or the enteric nature matter, and it may carry out a coat in two or more layers. The capsule of matter still like gelatin in which it is absorbed and deals is also included. The liquid constituent for internal use may contain the inactive diluent (for example, a purified water, ethanol) generally used including the opacifier permitted in medicine, the solution agent, the suspension agent, the syrup agent, the elixir agent, etc. This constituent may contain a wetting agent, an adjuvant like a suspension agent, a sweetening agent, a flavor agent, an aromatic, and antiseptics in addition to an inactive diluent. As a constituent of others for internal use, the spray prescribed by the well-known method in itself is contained including one or the active substance beyond it. This constituent may contain a stabilizer like a sodium hydrogensulfite and a buffer which gives isotonic nature, for example, a sodium chloride, a sodium citrate, or a citric acid in addition to an inactive diluent. the manufacture method of spray — for example, U.S. patent 2868691st a number — and — said — the 3095355th It is indicated in detail by the number specification.

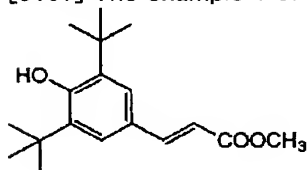
[0105] As injection for the parenteral administration by this invention, a sterile water or non-water solution agent, the suspension, and an opacifier are included. As a water solution agent and suspension, the water for injection and a physiological saline are contained, for example. As the solution agent of non-water solubility, and suspension, there are a propylene glycol, a

polyethylene glycol, vegetable oil like olive oil, alcohols like ethanol, polysorbate 80, etc., for example. Such a constituent may also contain an adjuvant still like antiseptics, a wetting agent, an emulsifier, a dispersant, a stabilizing agent, and a solubilizing agent (for example, glutamic acid, an aspartic acid). These are made sterile by the combination or irradiation of filtration and a germicide which lets for example, a bacteria hold filter pass. These manufacture a sterile solid-state constituent again, and they can also use it for sterile water or the sterile solvent for injection before use, dissolving. As a constituent of others for parenteral administration, the pessary for the ** agent for the external application liquid medicine prescribed by the conventional method, an ointment like ointment, and intrarectal administration and the medication in a vagina etc. is contained including one or the active substance beyond it.

[0106]

[Related Example(s) and Example(s)] Hereafter, although this invention is explained in full detail according to the example of reference, and an example, this invention is not limited to these. The solvent in the parenthesis indicated in the part of separation by the chromatography shows the used expansion solvent, and a rate expresses a volume ratio. Moreover, the inside of the parenthesis indicated in the part of NMR shows the measurement solvent.

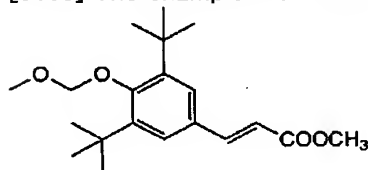
[0107] The example 1 of reference. [Formula 65]



[0108] Under the argon, it flowed back for 1 hour and the benzene solution (50ml) of a 3 and 5-G t-butyl-4-hydroxy benzaldehyde (11.7g) and a triphenyl phospho RIDEN acetic-acid methyl ester (18.4g) was condensed. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:10->5:1), and the title compound (14.1g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.51 (ethyl acetate : n-hexane = 1:5).

[0109] The example 2 of reference. [Formula 66]

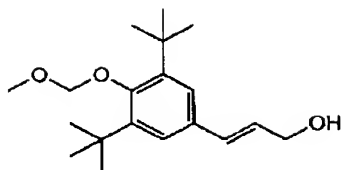


[0110] The DMF solution (20ml) of the compound (8.0g) manufactured in the example 1 of reference under -78 degrees C and the argon was added to the dimethylformamide (DMF) suspension of a sodium hydride (60% content; 1.65g). Mixture was agitated for 15 minutes at 0 degree C. Methoxymethyl chloride (2.5ml) was added to reaction mixture at 0 degree C, and it agitated for 10 minutes, and agitated at the room temperature further for 2 hours.

Furthermore, a sodium hydride (60% content; 0.83g) and methoxymethyl chloride (1.2ml) were added, and it agitated at the room temperature for 1 hour. Water was added to the reaction solution and ethyl acetate extracted. The organic layer was washed with water and it condensed after dryness with magnesium sulfate. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:20), and the title compound (8.80g) which has the following physical-properties value was obtained.

[0111] TLC:Rf 0.40 (ethyl acetate : n-hexane = 1:9) and NMR(CDCl₃):delta 7.65 (1H, d), 7.44 (2H, s), 6.34 (1H, d), 4.91 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.65 (3H, s), 1.45 (18H, s).

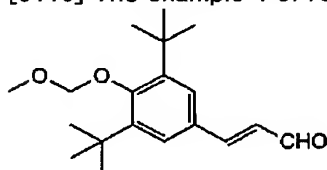
[0112] The example 3 of reference. [Formula 67]



[0113] The toluene solution (65.7ml) of a 1M diisobutyl aluminum hydride was added to the methylene-chloride solution (30ml) of the compound (8.79g) manufactured in the example 2 of reference under -78 degrees C and the argon. The mixed solution was agitated for 30 minutes at -78 degrees C. Ethyl acetate extracted, after having added water to the reaction solution, neutralizing with 1-N hydrochloric acid and making it acid by the citric acid. Saturation brine, a saturation sodium hydrogencarbonate, and saturation brine washed the organic layer one by one, and it condensed after dryness with magnesium sulfate. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:6), and the title compound (8.03g) which has the following physical-properties value was obtained.

[0114] TLC:Rf 0.11 (ethyl acetate : n-hexane = 1:9) and NMR(CDCl₃):delta 7.30 (2H, s), 6.57 (1H, d), 6.27 (1H, dt), 4.89 (2H, s), 4.30 (2H, s), 3.64 (3H, s), 1.45 (18H, s).

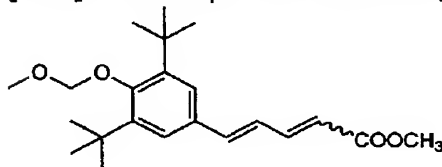
[0115] The example 4 of reference. [Formula 68]



[0116] A triethylamine (30ml), dimethyl sulfoxide (DMSO) (25ml), and the SURUFA trioxide pyridine complex (16.6g) were added to the methylene-chloride solution (25ml) of the compound (8.0g) manufactured in the example 3 of reference under 0 degree C and the argon. After agitating mixture for 5 minutes at 0 degree C, it agitated for 30 minutes at the room temperature further. It is ***** to the mixed solution of ethyl acetate and water about a reaction solution. Saturation brine, a citric acid, saturation brine, a saturation sodium hydrogencarbonate, and saturation brine washed the organic layer one by one, with magnesium sulfate, after dryness, it condensed and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

[0117] TLC:Rf 0.80 (ethyl acetate : n-hexane = 1:4) and NMR(CDCl₃):delta 9.68 (1H, d), 7.49 (2H, s), 7.45 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.93 (2H, s), 3.66 (3H, s), 1.46 (18H, s).

[0118] The example 5 of reference. [Formula 69]

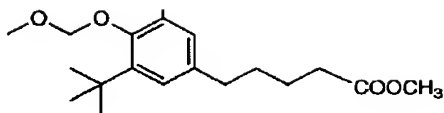


[0119] Under the argon, it flowed back for 13 hours and the compound and the benzene solution (50ml) of a triphenyl phospho RIDEN acetic-acid methyl ester (17.52g) which were manufactured in the example 4 of reference were condensed. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:20), and the title compound (8.05g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.40 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10).

[0120] The example 6 of reference. [Formula 70]

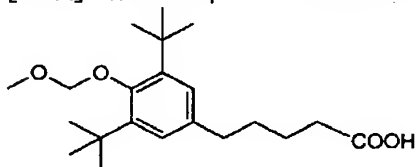




[0121] The methanol solution (20ml) of the compound (8.04g) manufactured in the example 5 of reference and palladium carbon (800mg) was agitated at the room temperature under hydrogen gas for 16 hours. Cerite filtration was carried out and the reaction solution was condensed. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:20), and the title compound (7.30g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.37 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10).

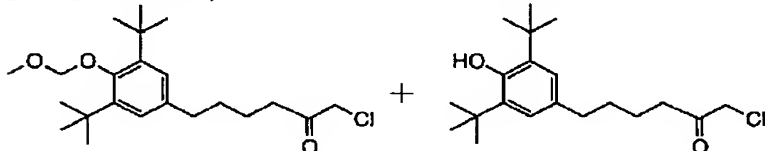
[0122] The example 7 of reference. [Formula 71]



[0123] 2-N sodium hydroxide (35ml) was added to the methanol solution (10ml) of the compound (3.65g) manufactured in the example 6 of reference at 0 degree C. At the room temperature, the mixed solution was agitated for 6 hours and condensed. It acidified with 1-N hydrochloric acid, and ethyl acetate extracted the residue. Saturation brine washed the organic layer, with magnesium sulfate, after dryness, it condensed and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

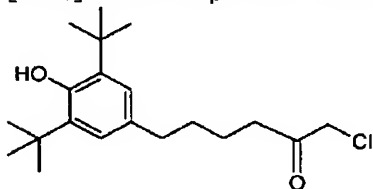
TLC:Rf 0.07 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10).

[0124] The example 8 of reference. [Formula 72]



[0125] Oxalyl chloride (1.05ml) and DMF (three drops) were added to the benzene solution (10ml) of the compound manufactured in the example 7 of reference under 0 degree C and the argon. The mixed solution was agitated at the room temperature for 1 hour. The reaction solution was condensed and the residue was dissolved in diethylether. At 0 degree C, it was dropped at it until gas stopped having generated the ethanol solution of a diazomethane in the solution, and it was dropped until gas stopped having generated 1 of 4 moreN hydrochloric acid, and 4-dioxane (10ml) solution at 0 degree C. The solution was diluted with ethyl acetate, saturation brine washed, and it condensed after dryness with magnesium sulfate. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:20), and the mixed compound (3.54g) of a title was obtained.

[0126] The example 9 of reference. [Formula 73]

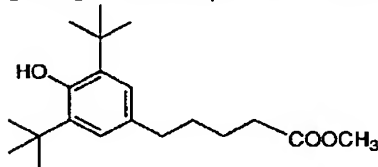


[0127] Since the compound manufactured in the example 8 of reference was mixture with the object which is not used as the object from which the hydroxyl group is protected, it added 1 of 4-N hydrochloric acid, and 4-dioxane solution (10ml) to 1 of the mixture, and the mixed

solution of 4-dioxane (10ml) and water (0.5ml) at 0 degree C. The mixed solution was agitated at the room temperature for 12 hours. The reaction solution was condensed and ethyl acetate extracted. Saturation brine washed the organic layer and it condensed after dryness with magnesium sulfate. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:20), and the title compound (3.18g) which has the following physical-properties value was obtained.

[0128] TLC:Rf 0.42 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10) and NMR(CDCI₃):delta 6.96 (2H, s), 5.03 (1H, s), 4.05 (2H, s), 2.62 (2H, t), 2.54 (1H, t), 1.50-1.80 (4H, m), 1.43 (18H, s).

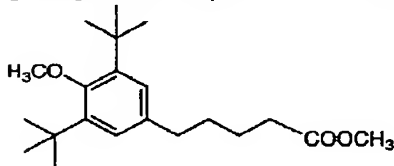
[0129] The example 10 of reference. [Formula 74]



[0130] Using the compound (3.65g) manufactured in the example 6 of reference, it was operated like the example 9 of reference, and the title compound (3.58g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.41 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10) and NMR(CDCI₃):delta 6.96 (2H, s), 5.03 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.35 (1H, t), 1.50-1.80 (4H, m), 1.43 (18H, s).

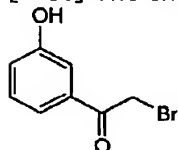
[0131] The example 11 of reference. [Formula 75]



[0132] The sodium hydride (60% content; 1.20g) was added to the DMF solution (25ml) of the compound (3.20g) manufactured in the example 10 of reference. Suspension was agitated for 30 minutes at 0 degree C. Iodation methane (2.49ml) was added to reaction mixture at 0 degree C. Mixture was agitated at the room temperature for 24 hours. Saturated ammonium chloride was added to reaction mixture, and ethyl acetate extracted. Saturated ammonium chloride and saturation brine washed the organic layer, and it condensed after dryness with magnesium sulfate. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:20), and the title compound (3.30g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.38 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10).

[0133] The example 12 of reference. [Formula 76]

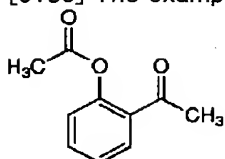


[0134] The bromine (378microl) was slowly added to the acetic acid of a 3'-hydroxy acetophenone (1.0g), and the mixed solution (3.0ml+0.5ml) of a tetrahydro furan (THF). Mixture was agitated at the room temperature for 1.5 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, a saturation sodium hydrogencarbonate, water, and saturation brine washed one by one, and it condensed after dryness with magnesium sulfate. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:5), and the title compound (1.10g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.32 (ethyl acetate : n-hexane = 1:3).

[0135] The example 13 of reference. [Formula 77]

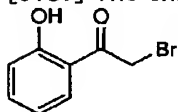
[0135] The example 13 of reference. [Formula 77]



[0136] The pyridine (1.5ml), the acetic anhydride (1.5ml), and 4-dimethylamino pyridine (0.03g) were added to the methylene-chloride solution (10ml) of a 2'-hydroxy acetophenone (1.5g). At the room temperature, the mixed solution was agitated for 3 hours and condensed. The residue was diluted with ethyl acetate, water, 1-N hydrochloric acid, and saturation brine washed one by one, with magnesium sulfate, after dryness, it condensed and the title compound (2.8g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.15 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10).

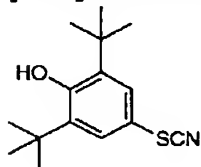
[0137] The example 14 of reference. [Formula 78]



[0138] The pyridinium star's picture par star's picture (1.58g) was added to the THF solution (10ml) of the compound (800mg) manufactured in the example 13 of reference. Mixture was agitated at the room temperature for 1 hour. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and it washed with water, and condensed after dryness with magnesium sulfate. After leaving the residue overnight, it refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:20), and the title compound (593mg) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.30 (ethyl acetate : n-hexane = 1:3).

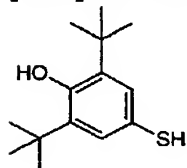
[0139] The example 15 of reference. [Formula 79]



[0140] After pouring chlorine gas into 2 and 6-G t-butylphenol (5.0g) and the methanol solution (25ml) of an ammonium thiocyanate (3.9g) at 0 degree C for 20 minutes, argon substitution was carried out, and ammonia gas was poured in at 0 degree C for 20 minutes, and was agitated for 30 more minutes. The reaction solution was poured out into iced water and precipitate was ****(ed) after neglect overnight. Precipitate was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:15), and the title compound (5.2g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.38 (ethyl acetate : n-hexane = 1:15).

[0141] The example 16 of reference. [Formula 80]

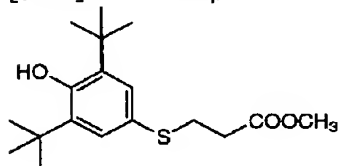


[0142] After adding triphenyl phosphine (4.8g) and water (0.66ml) to the acetone solution (20ml) of the compound (4.8g) manufactured in the example 15 of reference at 0 degree C, it agitated at the room temperature for 3 hours. The reaction solution was condensed, the residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:30), and the title

compound (3.0g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.58 (ethyl acetate : n-hexane = 1:5).

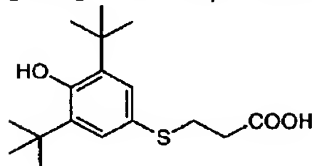
[0143] The example 17 of reference. [Formula 81]



[0144] The triethylamine (82microl) and the methyl acrylate (927microl) were added to the methanol solution (5ml) of the compound (817mg) manufactured in the example 16 of reference, and it agitated for 20 minutes at the room temperature. The reaction solution was condensed, the residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:20), and the title compound (817mg) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.15 (ethyl acetate : n-hexane = 1:20).

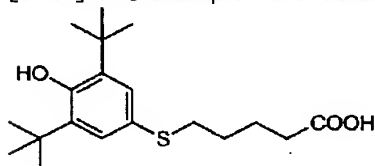
[0145] The example 18 of reference. [Formula 82]



[0146] Lithium-hydroxide (528mg) solution was added to the methanol solution (5ml) of the compound (815mg) manufactured in the example 17 of reference, and it agitated at the room temperature for 1 hour. The reaction solution was condensed. In addition, ethyl acetate extracted 1-N hydrochloric-acid solution to it until pH became the residue 1. Water and saturation brine washed the organic layer, with magnesium sulfate, after dryness, it condensed and the title compound (776mg) which has the following physical-properties value was obtained.

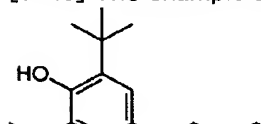
TLC:Rf 0.34 (ethyl acetate : n-hexane = 1:1)

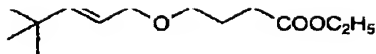
[0147] The example 19 of reference. [Formula 83]



[0148] The diisopropyl ethylamine (667microl) and 5-bromine valeric acid (694mg) were added to the DMF solution (15ml) of the compound (760mg) manufactured in the example 16 of reference, and it agitated at the room temperature overnight. Iced water was added to the reaction solution and ethyl acetate extracted. Water and saturation brine washed the organic layer, and it condensed after dryness with magnesium sulfate. The residue was refined by column chromatography (chloroform : methanol = 20:1), and the title compound (485mg) was obtained.

[0149] The example 20 of reference. [Formula 84]

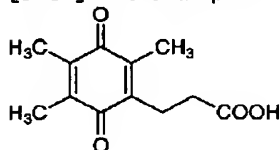




[0150] The sodium hydride (356mg) was added to the DMF solution (15ml) of 2 and 5-G t-butyl hydroquinone (1.8g) at 0 degree C, and 30 between was agitated at the room temperature. 4-bromine butyl acid ethyl (1.3ml) was added to the reaction solution at 0 degree C, and it agitated at 60 degrees C overnight. Iced water was added to the reaction solution and ethyl acetate extracted. Water and saturation brine washed the organic layer, and it dried with magnesium sulfate. The solvent was distilled off, the residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:30), and the title compound (1.73g) which has the following physical-properties value was obtained.

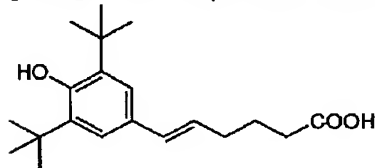
TLC:Rf 0.66 (ethyl acetate : n-hexane = 1:3).

[0151] The example 21 of reference. [Formula 85]



[0152] 3, 6-dimethoxy - Make it be the same as that of the example 7 of example of example of reference 1 -> reference 6 -> reference using a 2, 4, and 5-trimethyl benzaldehyde. In 50% acetonitrile solution (50ml) of obtained 3-(3, 6-dimethoxy - 2, 4, 5-trimethyl phenyl) propanoic acid (2.07g), 50% acetonitrile solution (25ml) of a cerium ammonium nit rate (9.92g) was added at 0 degree C, and it agitated for 15 minutes. The reaction solution was filled with sodium-hydrogencarbonate solution, and ethyl acetate extracted. Water and saturation brine washed the organic layer, it condensed after dryness with magnesium sulfate, and the title compound (0.91g) was obtained.

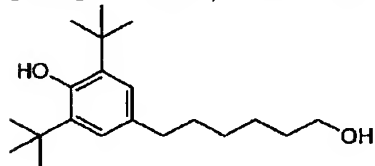
[0153] The example 22 of reference. [Formula 86]



[0154] The DMSO solution (20ml) suspension of a sodium hydride (60% content; 865mg) was agitated at 70 degrees C for 1 hour. The DMSO solution (10ml) of 5-(triphenyl phosphine) pentanoic-acid star's picture (4.78g) was dropped at 10-20 degrees C, and was agitated for 30 minutes at the room temperature. The DMSO solution (10ml) of a 3 and 5-G t-butyl-4-hydroxy-benzaldehyde (1.00g) was dropped at 10-20 degrees C, and it agitated at the room temperature overnight. Water was filled with the reaction solution, 2-N hydrochloric acid was added, and the JIECHIERU ether extracted. Water and saturation brine washed the organic layer, and it condensed after dryness with magnesium sulfate. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:3), and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.15 (ethyl acetate : n-hexane = 1:3).

[0155] The example 23 of reference. [Formula 87]

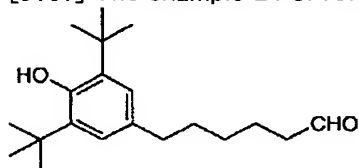


[0156] The lithium aluminum hydride (30mg) was added to the compound and the THF solution

(3ml) of a 6-(3, 5-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl)-5-hexene acid (100mg) which operated it like the example 6 of reference, and were obtained at 0 degree C using the compound manufactured in the example 22 of reference, and it agitated at the room temperature for 1 hour. After churning, saturation sodium-sulfate solution was dropped at the reaction solution, and it sodium-sulfate-****(ed), and filtered. The filtrate was condensed, the residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : *n*-hexane = 1:5→1:3), and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.20 (ethyl acetate : *n*-hexane = 1:3).

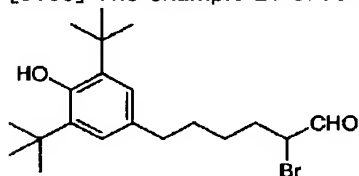
[0157] The example 24 of reference. [Formula 88]



[0158] The methylene-chloride solution (1ml) of oxalyl chloride (0.025ml) was cooled at -70 degrees C. The methylene-chloride solution (1ml) of DMSO (0.04ml) was dropped there. The mixed solution was agitated for 10 minutes. The methylene-chloride solution (1ml) of the compound manufactured in the example 23 of reference was added to the reaction solution, and it agitated for 30 minutes. The triethylamine (0.2ml) was added to the reaction solution, the dry ice bath was removed, and it agitated for 30 minutes. The ether extracted the reaction solution. Water and saturation brine washed the organic layer, with magnesium sulfate, after dryness, it condensed and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.59 (ethyl acetate : *n*-hexane = 1:3).

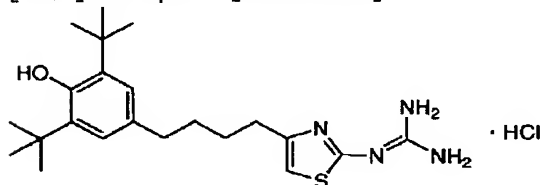
[0159] The example 25 of reference. [Formula 89]



[0160] The chloroform solution (0.25ml) of a bromine (0.07ml) was dropped at the chloroform solution (10ml) of the compound manufactured in the example 24 of reference at -20 degrees C. The mixed solution was returned to the room temperature after 1-hour churning at -20 degrees C. It cooled at -20 degrees C again, the chloroform solution (0.12ml) of a bromine (0.04ml) was dropped, and it agitated for 30 minutes at -20 degrees C. The reaction solution was condensed, the residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : *n*-hexane = 1:30), and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.43 (ethyl acetate : *n*-hexane = 1:10).

[0161] Example 1. [Formula 90]



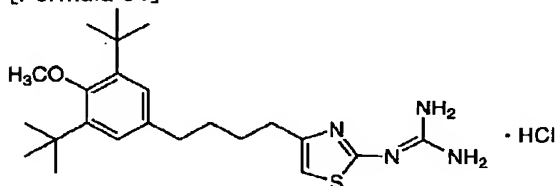
[0162] The compound (2.0g) manufactured in the example 9 of reference and the methanol solution (20ml) of guanidino thiourea (662mg) were flowed back for 12 hours. The reaction solution was condensed, it recrystallized in diethylether, and the title compound (2.42g) which

has the following physical-properties value was obtained.

[0163] TLC:Rf 0.34 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 6.96 (2H, s), 6.46 (1H, s), 5.04 (1H, s), 2.67 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.70–1.62 (4H, m), 1.43 (18H, s).

[0164] Example 1 (1)

[Formula 91]

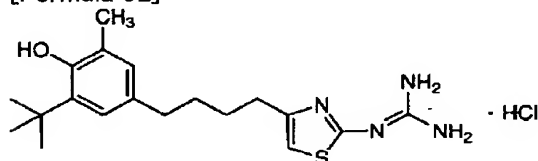


[0165] Using the compound manufactured in the example 11 of reference, it was operated like the example of example of reference 7 → reference 8 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.33 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.02 (2H, s), 6.46 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.66 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.73–1.65 (4H, m), 1.41 (18H, s).

[0166] Example 1 (2)

[Formula 92]

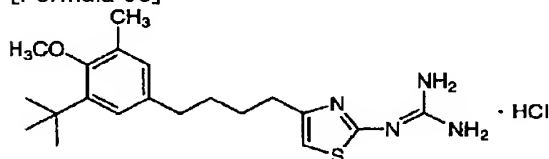


[0167] Using the corresponding aldehyde, it was operated like the example of example of example of example of example of example of reference 1 → reference 2 → reference 3 → reference 4 → reference 5 → reference 6 → reference 7 → reference 8 → reference 9 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.34 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1), NMR(CDCl₃): delta 6.91 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.45 (1H, s), 4.89 (1H, s), 2.64 (2H, t), 2.52 (2H, t), 2.24 (3H, s), 1.68–1.58 (4H, m), 1.39 (9H, s).

[0168] Example 1 (3)

[Formula 93]



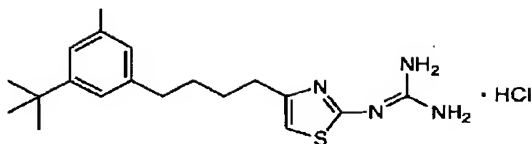
[0169] Using the corresponding aldehyde, it was operated like the example of example of example of example of example of example of example of reference 1 → reference 2 → reference 3 → reference 4 → reference 5 → reference 6 → reference 10 → reference 11 → reference 7 → reference 8 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.35 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1), NMR(CDCl₃): delta 6.94 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.46 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.66 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.70–1.60 (4H, m), 1.37 (9H, s).

[0170] Example 1 (4)

[Formula 94]



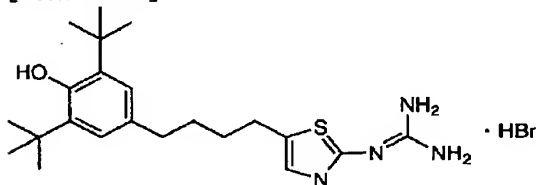


[0171] Using the corresponding aldehyde, it was operated like the example of example of example of example of reference 1 \rightarrow reference 3 \rightarrow reference 4 \rightarrow reference 5 \rightarrow reference 6 \rightarrow reference 7 \rightarrow reference 8 \rightarrow example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.44 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl_3): δ 7.25 (1H, s), 7.02 (2H, d), 6.44 (1H, s), 2.70–2.58 (4H, m), 1.75–1.60 (4H, m), 1.30 (18H, s).

[0172] Example 1 (5)

[Formula 95]

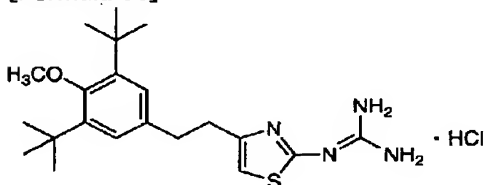


[0173] The title compound which operates it like an example 1 and has the following physical-properties value was obtained using the compound manufactured in the example 25 of reference.

TLC:Rf 0.49 (chloroform : methanol : acetic acid = 20:2:1) and NMR(CD_3OD): δ 7.12 (1H, s), 6.93 (2H, s), 2.80 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.73–1.52 (4H, m), 1.41 (18H, s).

[0174] Example 1 (6)

[Formula 96]

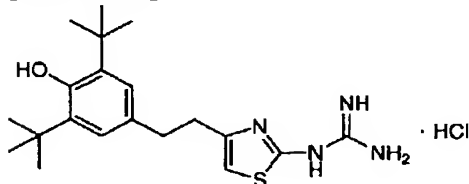


[0175] Using the compound manufactured in the example 1 of reference, it was operated like the example of example of example of example of reference 11 \rightarrow reference 6 \rightarrow reference 7 \rightarrow reference 8 \rightarrow example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.73 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl_3): δ 7.04 (2H, s), 6.22 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.88 (4H, s), 1.41 (18H, s).

[0176] Example 1 (7)

[Formula 97]



[0177] Using the compound manufactured in the example 2 of reference, it was operated like the example of example of example of example of reference 6 \rightarrow reference 7 \rightarrow reference 8 \rightarrow reference 9 \rightarrow example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

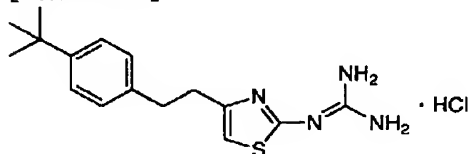
TLC:Rf 0.78 (ethyl acetate : acetic acid : water = 12:2:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 8.28–8.25 (4H, m), 6.87 (2H, s), 6.69 (1H, s), 2.84 (4H, s), 1.35 (18H, s).

[0178] Example 1(8) –1 (11)

Using the corresponding aldehyde, it was operated like the example of example of example of example of reference 1 → reference 6 → reference 7 → reference 8 → example 1, and the following compound was obtained.

[0179] Example 1 (8)

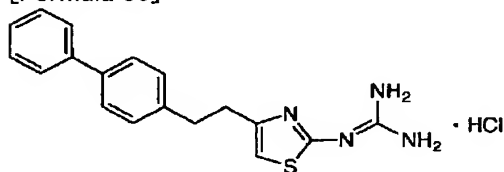
[Formula 98]



[0180] TLC:Rf 0.37 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃+CD₃OD (one drop)):delta 7.33–7.28 (2H, m), 7.12–7.10 (2H, m), 6.47 (1H, s), 2.93 (4H, s), 1.30 (9H, s).

[0181] Example 1 (9)

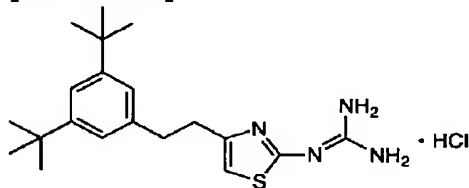
[Formula 99]



[0182] TLC:Rf 0.35 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CD₃OD):delta 7.90–7.25 (9H, m), 6.74 (1H, s), 3.04 (4H, s).

[0183] Example 1 (10)

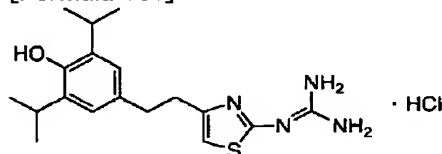
[Formula 100]



[0184] TLC:Rf 0.37 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.26 (1H, s), 7.00 (2H, d), 6.47 (1H, s), 2.94 (4H, s), 1.31 (18H, s).

[0185] Example 1 (11)

[Formula 101]



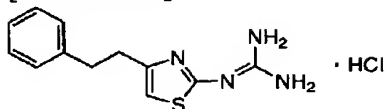
[0186] TLC:Rf 0.39 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 6.79 (2H, s), 6.47 (1H, s), 5.16 (1H, s), 3.28–3.14 (2H, m), 2.93–2.86 (4H, m), 1.22 (12H, d).

[0187] Example 1 (12) – (20)

Using the corresponding carboxylic acid, it was operated like the example of reference 8 → example 1, and the following compound was obtained.

[0188] Example 1 (12)

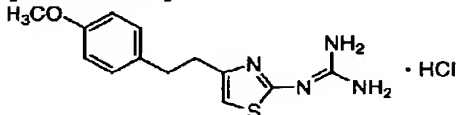
[Formula 102]



[0189] TLC:Rf 0.44 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:2:1) and NMR (CDCl₃:CD₃OD=20:1):delta 7.31–7.14 (5H, m), 6.33 (1H, s), 3.45 (4H, s).

[0190] Example 1 (13)

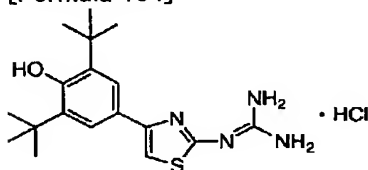
[Formula 103]



[0191] TLC:Rf 0.43 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:2:1) and NMR (CDCl₃:CD₃OD=20:1):delta 7.09–6.80 (4H, m), 6.41 (1H, s), 3.79 (4H, s), 2.90 (2H, s).

[0192] Example 1 (14)

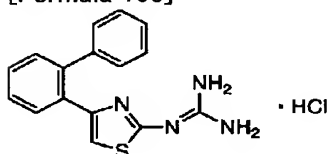
[Formula 104]



[0193] TLC:Rf 0.55 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.58 (2H, s), 6.68 (1H, s), 1.46 (18H, s).

[0194] Example 1 (15)

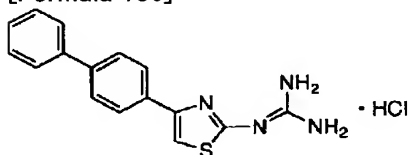
[Formula 105]



[0195] TLC:Rf 0.64 (chloroform : methanol : acetic-acid = 16:3:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.35 (1H, brs), 7.89 (4H, brs), 7.75 (1H, m), 7.48 (2H, t), 7.34 (4H, m), 7.17 (2H, m), 7.08 (1H, s).

[0196] Example 1 (16)

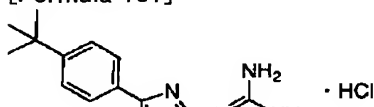
[Formula 106]

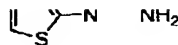


[0197] TLC:Rf 0.65 (chloroform : methanol : acetic-acid = 8:1:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.63 (1H, brs), 8.36 (4H, brs), 8.05 (2H, d), 7.83 (1H, s), 7.74 (4H, m), 7.45 (3H, m).

[0198] Example 1 (17)

[Formula 107]

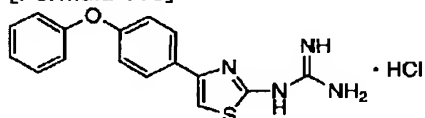




[0199] TLC:Rf 0.76 (chloroform : methanol : acetic-acid = 16:3:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.58 (1H, brs), 8.34 (4H, brs), 7.85 (2H, d), 7.68 (1H, s), 7.45 (2H, d, J= 8Hz), 1.31 (9H, s).

[0200] Example 1 (18)

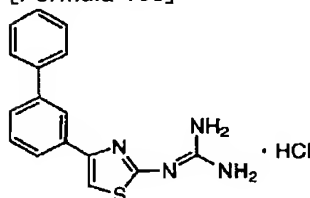
[Formula 108]



[0201] TLC:Rf 0.49 (chloroform : methanol : acetic-acid = 18:1:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.60 (1H, brs), 8.27 (4H, brs), 7.97 (2H, dd), 7.66 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.06 (4H, m).

[0202] Example 1 (19)

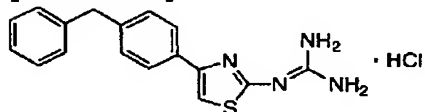
[Formula 109]



[0203] TLC:Rf 0.38 (chloroform : methanol : acetic-acid = 18:1:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.67 (1H, brs), 8.37 (4H, brs), 8.18 (1H, s), 7.99–7.91 (2H, m), 7.78–7.36 (7H, m).

[0204] Example 1 (20)

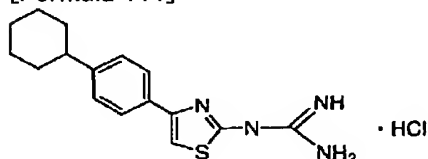
[Formula 110]



[0205] TLC:Rf 0.39 (chloroform : methanol : acetic-acid = 18:1:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.57 (1H, brs), 8.32 (4H, brs), 7.85 (2H, d), 7.68 (1H, s), 7.34–7.19 (7H, m), 3.98 (2H, s).

[0206] Example 1 (21)

[Formula 111]

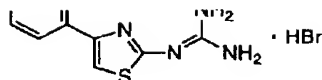


[0207] TLC:Rf 0.40 (chloroform : methanol : acetic-acid = 18:1:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.67 (1H, brs), 8.37 (4H, brs), 7.85 (2H, d), 7.67 (1H, s), 7.27 (2H, d), 2.51 (1H, m), 1.78 (5H, m), 1.40 (5H, m).

[0208] Example 1 (22)

[Formula 112]



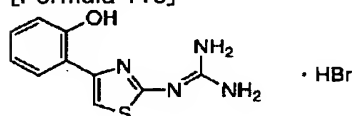


[0209] Using the compound manufactured in the example 12 of reference, it was operated like the example 1 and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.51 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:4:1) and NMR(DMSO- d_6):delta 11.99 (1H, brs), 9.52 (1H, s), 8.27 (4H, s), 7.66 (1H, s), 7.27 (3H, m), 6.78 (1H, m).

[0210] Example 1 (23)

[Formula 113]



[0211] Using the compound manufactured in the example 14 of reference, it was operated like the example 1 and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

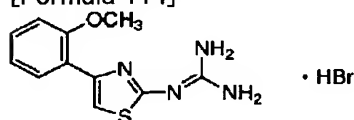
TLC:Rf 0.64 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:4:1) and NMR(DMSO- d_6):delta 11.91 (1H, brs), 10.27 (1H, s), 8.23 (4H, s), 7.96 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.17 (1H, m), 6.93 (2H, m).

[0212] Example 1(24) -1 (28)

A 2-BUROMO-3'-methoxy acetophenone, 4-(chloro acetyl) catechol, 2, 3'-dichloro - Using a 4' and 6'-dimethoxy-2'-hydroxy acetophenone, 2-chloroacetophenone, or 2-BUROMO-2'-acetophenone, it was operated like the example 1, respectively and the following compound was obtained.

[0213] Example 1 (24)

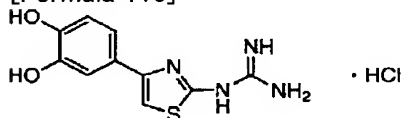
[Formula 114]



[0214] TLC:Rf 0.68 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:4:1) and NMR(DMSO- d_6):delta 11.95 (1H, brs), 8.24 (4H, s), 8.04 (1H, d), 7.77 (1H, s), 7.36 (1H, m), 7.09 (2H, m), 3.93 (3H, s).

[0215] Example 1 (25)

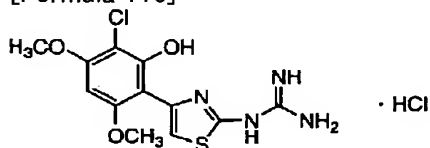
[Formula 115]



[0216] TLC:Rf 0.22 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:2:1) and NMR(DMSO- d_6):delta 12.51 (1H, br), 9.25 (1H, brs), 9.04 (1H, brs), 8.35 (4H, brs), 7.39 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.21 (1H, dd), 6.79 (1H, d).

[0217] Example 1 (26)

[Formula 116]

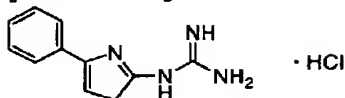


[0218] TLC:Rf 0.46 (chloroform : methanol = 9:1) and NMR(DMSO- d_6):delta 13.75 (1H, brs), 7.23 (1H, s), 6.49 (4H, brs), 6.36 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s).

[0219] Example 1 (27)

[0219] Example 1 (27)

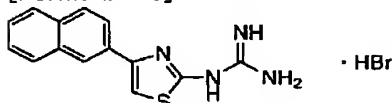
[Formula 117]



[0220] TLC:Rf 0.53 (chloroform : methanol : acetic-acid = 16:3:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.68 (1H, brs), 8.36 (4H, s), 7.96 (2H, d), 7.76 (1H, s), 7.50–7.30 (3H, m).

[0221] Example 1 (28)

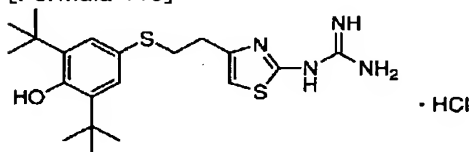
[Formula 118]



[0222] TLC:Rf 0.60 (chloroform : methanol : acetic-acid = 16:3:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.04 (1H, brs), 8.55 (1H, s), 8.29 (4H, brs), 8.15–7.85 (5H, m), 7.63–7.45 (2H, m).

[0223] Example 1 (29)

[Formula 119]

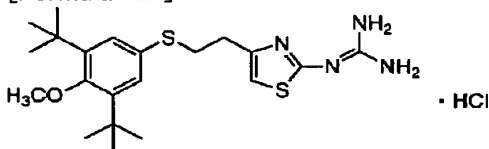


[0224] Using the compound manufactured in the example 18 of reference, it was operated like the example 8 of reference, and the example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.62 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.23 (2H, s), 6.44 (1H, s), 3.10 (2H, t), 2.92 (2H, t), 1.42 (18H, s).

[0225] Example 1 (30)

[Formula 120]



[0226] Using the compound manufactured in the example 17 of reference, it was operated like the example of example of example of reference 11 → reference 18 → reference 8 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

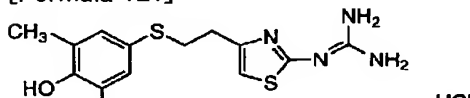
TLC:Rf 0.37 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.24 (2H, s), 6.57 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.15 (2H, t), 2.98 (2H, t), 1.41 (18H, s).

[0227] Example 1(31)–1 (32)

Using the corresponding compound, it was operated like the example of example of example of example of example of reference 15 → reference 16 → reference 17 → reference 18 → reference 8 → example 1, and the following compound was obtained.

[0228] Example 1 (31)

[Formula 121]



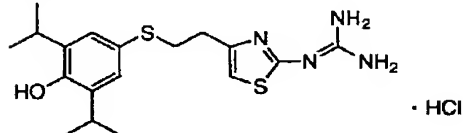


・HCl

[0229] TLC:Rf 0.41 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃+CD₃OD (one drop)):delta 7.15 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.56 (1H, s), 3.10 (2H, t), 2.90 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.38 (9H, s).

[0230] Example 1 (32)

[Formula 122]



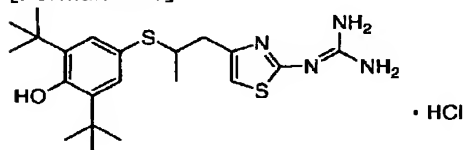
[0231] TLC:Rf 0.43 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.09 (2H, s), 6.54 (1H, s), 3.19–3.07 (4H, m), 2.94–2.85 (2H, m), 1.25 (12H, d).

[0232] Example 1(33) –1 (34)

Using the compound and the corresponding carboxylic-acid derivative which were manufactured in the example 16 of reference, it was operated like the example of example of reference 18 → reference 8 → example 1, and the following compound was obtained.

[0233] Example 1 (33)

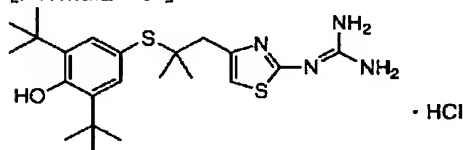
[Formula 123]



[0234] TLC:Rf 0.53 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.25 (2H, s), 6.57 (1H, s), 5.29 (1H, s), 3.33 (1H, m), 2.95 (1H, dd), 2.72 (1H, dd), 1.42 (18H, s), 1.25 (3H, d).

[0235] Example 1 (34)

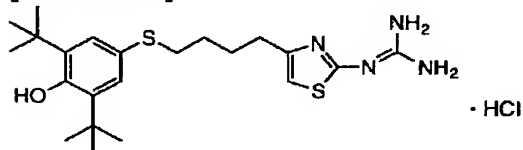
[Formula 124]



[0236] TLC:Rf 0.46 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.33 (2H, s), 6.63 (1H, s), 5.37 (1H, s), 2.85 (2H, s), 1.44 (18H, s), 1.21 (6H, s).

[0237] Example 1 (35)

[Formula 125]



[0238] Using the compound manufactured in the example 19 of reference, it was operated like the example 8 of reference, and the example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

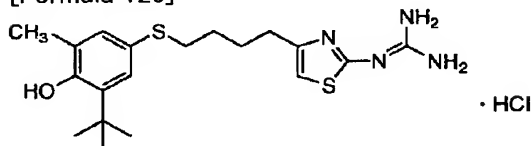
TLC:Rf 0.44 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CD₃OD):delta 7.20 (2H, s), 6.71 (1H, s), 2.82 (2H, t), 2.68 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.40 (18H, s).

[0239] Example 1(36) –1 (37)

Using the corresponding compound, it was operated like the example of example of example of example of reference 15 → reference 16 → reference 19 → reference 8 → example 1, and the following compound was obtained.

[0240] Example 1 (36)

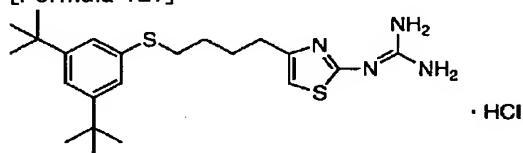
[Formula 126]



[0241] TLC:Rf 0.42 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1), NMR(CDCl₃): delta 7.17 (1H, d), 7.04 (1H, d), 6.43 (1H, s), 5.06 (1H, s), 2.81 (2H, t), 2.61 (2H, t), 2.23 (3H, s), 1.80–1.56 (4H, m), 1.36 (9H, s).

[0242] Example 1 (37)

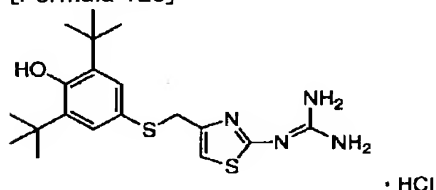
[Formula 127]



[0243] TLC:Rf 0.39 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.24 (1H, d), 7.18 (2H, d), 6.45 (1H, s), 2.95 (2H, t), 2.65 (2H, t), 1.85–1.65 (4H, m), 1.31 (18H, s).

[0244] Example 1 (38)

[Formula 128]

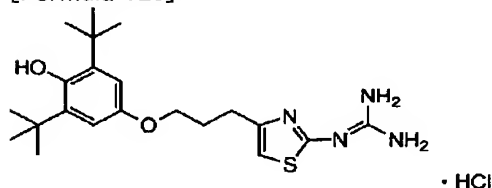


[0245] Using the compound and the corresponding carboxylic-acid derivative which were manufactured in the example 16 of reference, it was operated like the example of example of reference 19 → reference 8 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.57 (chloroform : methanol = 10:1) and NMR(CDCl₃:CD₃OD=10:1):delta 7.14 (2H, s), 6.48 (1H, s), 3.93 (2H, s), 1.39 (18H, s).

[0246] Example 1 (39)

[Formula 129]



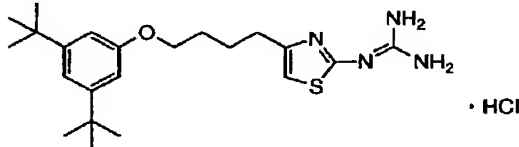
[0247] Using the compound manufactured in the example 20 of reference, it was operated like the example of example of example of example of reference 2 → reference 7 → reference 8 –

> reference 9 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.35 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃):delta 6.74 (2H, s), 6.32 (1H, s), 3.94 (2H, t), 3.49 (1H, s), 2.79 (2H, t), 2.11 (2H, m), 1.42 (18H, s).

[0248] Example 1 (40)

[Formula 130]



[0249] Using the corresponding compound, it was operated like the example of example of example of reference 20 → reference 7 → reference 8 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

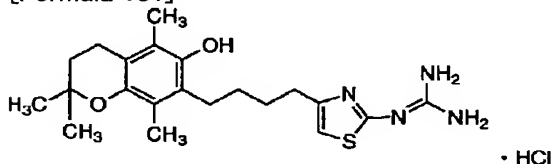
TLC:Rf 0.40 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:1:1) and NMR(CDCl₃+CD₃OD (one drop)):delta 7.02 (1H, d), 6.75 (2H, d), 6.53 (1H, s), 4.00 (2H, t), 2.72 (2H, t), 1.88–1.80 (4H, m), 1.31 (18H, s).

[0250] Example 1 (41) – 1 (43)

The compound indicated by the PCT application number JP 95/No. 294 specification, 7-(2-HORUMIRU ethyl)-6-methoxymethoxy - 2, 2, 5, a 8-tetramethyl chroman, 5-(2-HORUMIRU ethyl)-6-methoxymethoxy - A 2, 2, 7, and 8-tetramethyl chroman or 8-(2-HORUMIRU ethyl)-6-methoxymethoxy - A 2, 2, 5, and 7-tetramethyl chroman is used. It is operated like the example of example of example of example of example of reference 5 → reference 6 → reference 7 → reference 8 → reference 9 → example 1, respectively. The following compound was obtained.

[0251] Example 1 (41)

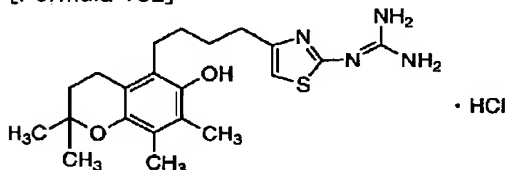
[Formula 131]



[0252] TLC:Rf 0.55 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:2:1) and NMR(CD₃OD):delta 6.75 (1H, s), 2.76–2.53 (6H, m), 2.08 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.85–1.65 (4H, m), 1.60–1.40 (2H, m), 1.24 (6H, s).

[0253] Example 1 (42)

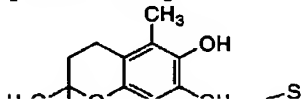
[Formula 132]

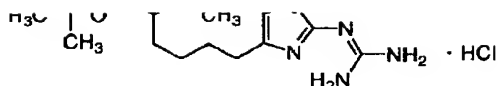


[0254] TLC:Rf 0.41 (chloroform : methanol : acetic-acid = 20:2:1) and NMR(CD₃OD):delta 6.75 (1H, s), 2.77–2.53 (6H, m), 2.12 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.85–1.67 (4H, m), 1.60–1.40 (2H, m), 1.26 (6H, s).

[0255] Example 1 (43)

[Formula 133]





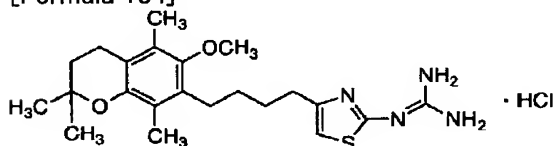
[0256] TLC:Rf 0.37 (chloroform : methanol : acetic-acid = 20:2:1) and NMR(CD3OD):delta 6.71 (1H, s), 2.78–2.53 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.83–1.60 (4H, m), 1.60–1.38 (2H, m), 1.22 (6H, s).

[0257] Example 1(44) –1 (46)

The compound which it is indicated by the PCT application number JP 95/No. 294 specification, or was manufactured using the method of a publication on the specifications, 7-(2-HORUMIRU ethyl)-6-methoxy - 2, 2, 5, a 8-tetramethyl chroman, 5-(2-HORUMIRU ethyl)-6-methoxy - A 2, 2, 7, and 8-tetramethyl chroman or 8-(2-HORUMIRU ethyl)-6-methoxy - A 2, 2, 5, and 7-tetramethyl chroman is used. It is operated like the example of example of example of reference 5 -> reference 6 -> reference 7 -> reference 8 -> example 1, respectively. The following compound was obtained.

[0258] Example 1 (44)

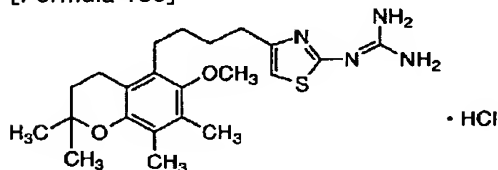
[Formula 134]



[0259] TLC:Rf 0.60 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:2:1) and NMR(CD3OD):delta 6.73 (1H, s), 3.62 (3H, s), 2.78–2.55 (6H, m), 2.12 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.86–1.67 (4H, m), 1.60–1.40 (2H, m), 1.27 (6H, s).

[0260] Example 1 (45)

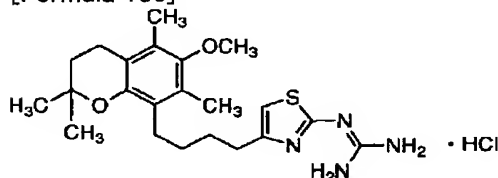
[Formula 135]



[0261] TLC:Rf 0.38 (chloroform : methanol : acetic-acid = 20:2:1) and NMR(CD3OD):delta 6.76 (1H, s), 3.61 (3H, s), 2.78–2.53 (6H, m), 2.14 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.83–1.65 (4H, m), 1.62–1.38 (2H, m), 1.27 (6H, s).

[0262] Example 1 (46)

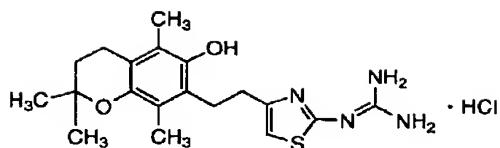
[Formula 136]



[0263] TLC:Rf 0.37 (chloroform : methanol : acetic-acid = 20:2:1) and NMR(CD3OD):delta 6.69 (1H, s), 3.60 (3H, s), 2.75–2.53 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.83–1.65 (4H, m), 1.60–1.38 (2H, m), 1.23 (6H, s).

[0264] Example 1 (47)

[Formula 137]

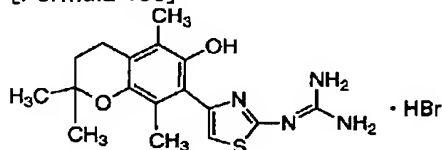


[0265] 7-(2-methoxycarbonyl ethyl)-6-methoxymethoxy indicated by the PCT application number JP 95/No. 294 specification - Using the 2, 2, 5, and 8-tetramethyl chroman, it was operated like the example of example of reference 8 → reference 9 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.43 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:2:1), NMR(CDCl₃+CD₃OD): delta 8.31-8.03 (1H, br), 6.74 (1H, s), 3.07-2.91 (2H, m), 2.91-2.72 (2H, m), 2.62 (2H, t), 2.12 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.80 (2H, t), 1.28 (6H, s).

[0266] Example 1 (48)

[Formula 138]

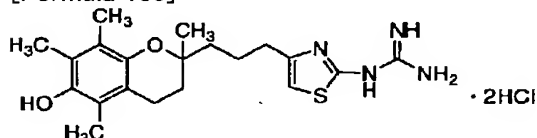


[0267] 7-acetyl-6-methoxymethoxy indicated by the PCT application number JP 95/No. 294 specification - Using the 2, 2, 5, and 8-tetramethyl chroman, it was operated like the example of example of example of reference 10 → reference 13 → reference 14 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

[0268] TLC:Rf 0.56 (chloroform : methanol : acetic-acid = 30:4:1), NMR(DMSO-d₆): delta 11.87 (1H, brs), 8.17 (4H, brs), 7.46 (1H, brs), 7.15 (1H, brs), 2.61 (2H, t), 2.06 (3H, s), 1.87 (3H, s), 1.76 (2H, t), 1.25 (6H, s).

[0269] Example 1 (49)

[Formula 139]

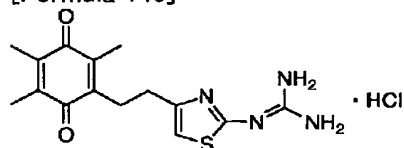


[0270] Using the 2-(3-carboxy propyl)-2, 5 and 7, and 8-tetramethyl-6-methoxymethoxy chroman indicated by the JP,3-204874,A specification, it was operated like the example of example of reference 8 → reference 9 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

[0271] TLC:Rf 0.42 (ethyl acetate : acetic acid : water = 20:2:1), NMR(DMSO-d₆): delta 12.30 (1H, brs) 8.27 (4H, brs), 7.37 (1H, brs), 6.86 (1H, s), 2.59 (2H, t), 2.04 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.9-1.6 (4H, m), 1.6-1.3 (2H, m), 1.16 (3H, s).

[0272] Example 1 (50)

[Formula 140]

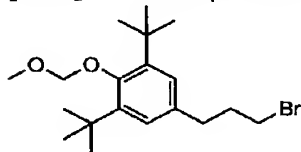


[0273] Using the compound manufactured in the example 21 of reference, it was operated like the example of reference 8 → example 1, and the title compound which has the following physical-properties value was obtained.

TI C:Rf 0.51 (ethyl acetate : acetic acid : water = 12:2:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.44 (1H

brs), 8.29 (4H, brs), 6.93 (1H, s), 2.9–2.6 (4H, m), 1.95 (6H, s), 1.84 (3H, s).

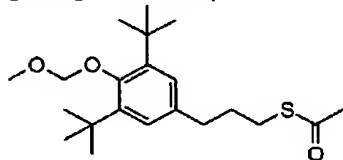
[0274] The example 26 of reference. [Formula 141]



[0275] Triphenyl phosphine (1.57g), a sodium hydrogencarbonate (1.26g), and carbon tetrabromide (2.49g) were added to the methylene-chloride solution (50ml) of 3-(3,5-G t-butyl-4-methoxymethoxy phenyl) propanol (1.53g) manufactured like the example 6 of reference using the compound manufactured in the example 3 of reference. Mixture was agitated at the room temperature for 1 hour. Reaction mixture was diluted with ethyl acetate, a saturation sodium hydrogencarbonate, water, and saturation brine washed one by one, and it condensed after dryness with magnesium sulfate. Hexane-ethyl acetate washed the residue and the obtained filtrate was condensed. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:10), and the title compound (1.46g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.58 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10).

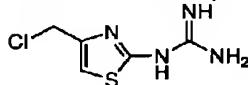
[0276] The example 27 of reference. [Formula 142]



[0277] Thioacetic-acid sodium (676mg) was added to the acetone solution (10ml) of the compound (1.46g) manufactured in the example 26 of reference. Mixture was flowed back for 4 hours. It flowed into water after cooling a reaction solution, and ethyl acetate extracted. Water and saturation brine washed the organic layer and it condensed after dryness by the sodium sulfate. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:30), and the title compound (1.45g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.38 (ethyl acetate : n-hexane = 1:10).

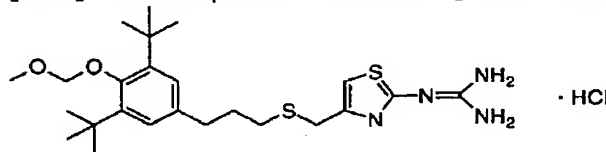
[0278] The example 28 of reference. [Formula 143]



[0279] The acetone solution (6ml) of 1 and 3-dichloro acetone (1.8g) was added to the acetone suspension (7.5ml) of amidino thiourea (1.68g). Mixture was agitated at the room temperature overnight. The acetone washed the crystal which deposited, it recrystallized in ethanol, and the title compound (1.61g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.60 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:2:1).

[0280] The example 29 of reference. [Formula 144]

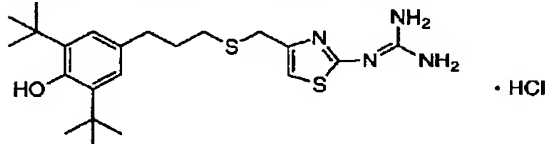


[0281] Under the argon, it added little by little, and to it, sodium (46mg) was agitated until it dissolved in ethanol (5ml). The ethanol solution (5ml) of the compound (366mg) manufactured

in the example 27 of reference was added to the ethanol solution of the prepared ethoxy sodium under 0 degree C and the argon. The mixed solution was agitated for 30 minutes at 0 degree C. The ethanol solution (5ml) of the compound (114mg) manufactured in the example 28 of reference was slowly dropped at the reaction solution. The mixed solution was agitated at the room temperature for 3 hours. Furthermore, the ethanol solution (5ml) of the compound (100mg) manufactured in the example 28 of reference was dropped. The mixed solution was agitated at the room temperature for 16 hours. The sludge was ****(ed) and the filtrate was condensed. The residue was refined by column chromatography (chloroform : methanol = 30:1→10:1), and the title compound (480mg) which has the following physical-properties value was obtained.

[0282] TLC:Rf 0.85 (chloroform : methanol : acetic-acid = 15:2:1), NMR(CDCl₃): delta 7.04 (2H, s), 6.33 (1H, s), 4.88 (2H, s), 3.63 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.53 (2H, t), 1.88 (2H, quint), 1.78-1.55 (2H, br), 1.43 (18H, s).

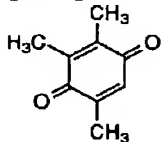
[0283] Example 2. [Formula 145]



[0284] The compound (450mg) manufactured in the example 29 of reference was operated like the example 9 of reference, and the title compound (408mg) which has the following physical-properties value was obtained.

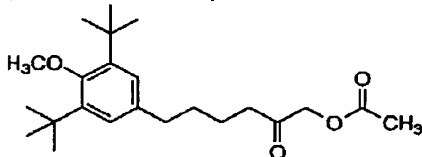
TLC:Rf 0.30 (chloroform : methanol = 10:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.85 (1H, br), 8.35 (3H, brs), 6.95 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.70 (1H, s), 3.73 (2H, s), 2.60-2.43 (2H, m), 1.35 (18H, s).

[0285] The example 30 of reference. [Formula 146]



[0286] Water (80ml) and palladium (IV) acetate (5.1g) were added to the THF solution (80ml) of 2, 3, and 5-trimethyl hydroquinone (1.52g). The heating reflux of the mixture was carried out for 30 minutes. 2-N sodium hydroxide was added to reaction mixture, and the ether extracted. Water and saturation brine washed the organic layer, it condensed after dryness with magnesium sulfate, and the title compound (1.32g) was obtained.

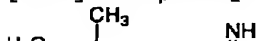
[0287] The example 31 of reference. [Formula 147]

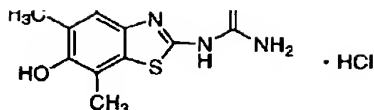


[0288] 6-(3, 5-G t-butyl-4-methoxyphenyl)- manufactured like the example 7 of reference, and the example 8 of reference using the compound manufactured in the example 11 of reference — alpha-chloro-2-hexa non (200mg), the acetone solution (10ml) of potassium acetate (111mg) was agitated at 65 degrees C for 17 hours. The reaction solution was condensed and it diluted with ethyl acetate. The organic layer was condensed after dryness with magnesium sulfate by washing water and saturation brine, and the title compound (1.32g) which has the following physical-properties value was obtained.

TLC:Rf 0.33 (hexane : ethyl-acetate = 5:1).

[0289] Example 3. [Formula 148]

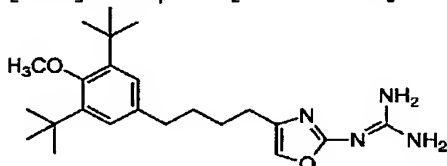




[0290] The concentrated hydrochloric acid (0.134ml) was added to the ethanol solution (10ml) of guanidyl thiourea (520mg). The ethanol solution (20ml) of the compound (1.32g) manufactured in the example 30 of reference was added to mixture. Mixture was agitated for two days at the room temperature. Reaction mixture was filtered and the crystal was washed by the acetonitrile. The filtrate was condensed and the residue was recrystallized with ethanol and the ether. An acetonitrile, ethanol, and the ether washed the crystal which deposited one by one, it dried and the title compound (254mg) which has the following physical-properties value was obtained.

[0291] TLC:Rf 0.18 (chloroform : methanol = 5:1) and NMR(DMSO-d₆):delta 12.6 (1H, brs), 8.51 (1H, s), 8.37 (4H, s), 2.47 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.21 (3H, s).

[0292] Example 4. [Formula 149]



[0293] 5-N solution of hydrochloric acid (1.8ml) was added to the compound (170mg) manufactured in the example 31 of reference, and the dioxane solution (9ml) of a dicyandiamide (380mg), and it condensed after 20-hour churning at the room temperature. The residue was refined by column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 1:10 -> 5:1 -> chloroform : methanol = 30:1 -> 10:1), and the title compound (51mg) which has the following physical-properties value was obtained.

[0294] TLC:Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9:1) and NMR(CDCl₃):delta 7.03 (2H, s), 6.92 (1H, s), 5.95 (4H, brs), 3.67 (3H, s), 2.55 (2H, t), 2.45 (2H, t), 1.67 (4H, m), 1.42 (18H, s).

[0295]

[Example(s) of Production]

It tableted, after mixing each one or less example [of a tablet] component by the conventional method, and tablet 100 lock which has a 50mg active ingredient in 1 lock was obtained.

- 4-(4-(3, 5-G t-butyl-4-hydroxyphenyl) butyl)-2-guanidyl thiazole -- 5.0g and calcium carboxymethyl cellulose (disintegrator) -- 0.2g and magnesium stearate (lubricant) -- 0.1g and microcrystal cellulose -- 4.7g. [0296] After mixing each two or less example [of a tablet] component by the conventional method, the solution was sterilized by the conventional method, and it filled up ampul with 5ml at a time, and freeze-dried by the conventional method, and 100 ampul which contains a 20mg active ingredient among 1 ampul was obtained.
- 4-(4-(3, 5-G t-butyl-4-hydroxyphenyl) butyl)-2-guanidyl thiazole -- 2.0g and mannitol -- 200mg and distilled water -- 500ml.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 9 - 5 9 2 5 8

(43) 公開日 平成9年(1997)3月4日

(51) Int. Cl. °	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D	233/88		C 0 7 D	233/88
	235/30			235/30
	263/48			263/48
	263/58			263/58
	277/42			277/42
		審査請求 未請求 請求項の数 1	F D	(全 5 3 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 7 - 2 2 5 9 8 9

(22) 出願日 平成7年(1995)8月11日

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 松井 敏明

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(72) 発明者 辰巳 正

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(72) 発明者 大内田 修一

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

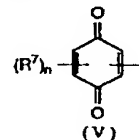
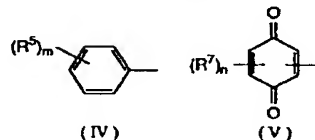
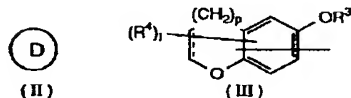
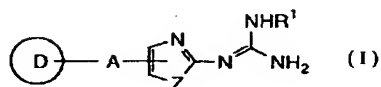
(74) 代理人 弁理士 大家 邦久

(54) 【発明の名称】 グアニジル誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式 (I) の化合物及びその塩 (式中、Z は S、O、NR² (R²はH、アルキル) ; R¹はH、アルキル、アシル ; Aは単結合、アルキレン等 ; 式 (II) の基は(1) 式(III)の基 (R³はH、アルキル、アシル ; R⁴はアルキル)、(2) 式(IV)の基 (R⁵はアルキル、OR⁶ (R⁶はH、アルキル、アシル等)、ハロゲン、フェニル、フェニルアルキル) 又はベンゼン環が縮合している前記の環、(3) 式(V) の基 (R⁷はアルキル、フェニル、フェニルアルキル))。

【化1】

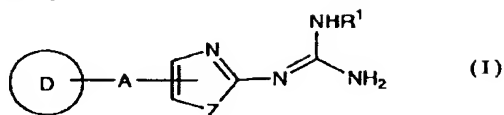


【効果】 式 (I) の化合物はメイラード反応阻害作用及び／又は抗酸化作用を有し、冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障、網膜症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、心筋梗塞、炎症、消化器疾患、癌等又は過酸化脂質産生が原因となる種々の疾患 (動脈硬化、糖尿病、心筋梗塞等) の治療及び／又は予防に有用である。

【特許請求の範囲】

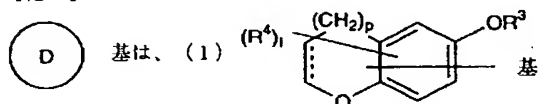
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



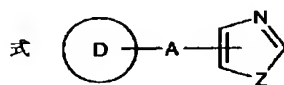
(式中、Zは硫黄原子、酸素原子またはNR² (基中、R²は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)を表わし、R¹は水素原子、C1～4のアルキル基またはC2～5のアシル基を表わし、Aは単結合、C1～8のアルキレン基、1個の炭素原子が1個の硫黄原子または酸素原子に置き換わっているC2～8のアルキレン基を表わし、

【化2】



(基中、R³は水素原子、C1～4のアルキル基またはC2～5のアシル基を表わし、1は0または1～10を表わし、R⁴はC1～4のアルキル基を表わし、pは0または1～2を表わす。)、

【化3】



(式中、R⁵はC1～7のアルキル基、フェニル基またはフェニル-C1～4アルキル基、C5～7のシクロアルキル基またはC5～7のシクロアルキル-C1～4アルキル基を表わし、qは0または1～3を表わす。)を表わす。ただし、(i) A中、硫黄原子または酸素原子が

【化6】



に直接、結合することはない、(ii)

【化7】

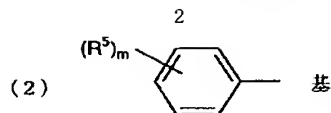


が(1)の場合、A中、硫黄原子または酸素原子が

【化8】

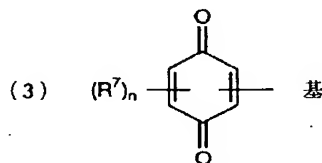


に直接、結合することはない。)で示されるグアニジル誘導体、それらの酸付加塩。



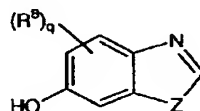
(基中、R⁵はC1～7のアルキル基、OR⁶基(基中、R⁶は水素原子、C1～4のアルキル基、C2～5のアシル基、フェニル基またはフェニル-C1～4アルキル基を表わす。)、ハロゲン原子、フェニル基またはフェニル-C1～4アルキル基、C5～7のシクロアルキル基またはC5～7のシクロアルキル-C1～4アルキル基を表わし、mは0または1～5を表わす。)またはベンゼン環が縮合している上記の環、または

【化4】



20 (基中、R⁷はC1～7のアルキル基、フェニル基またはフェニル-C1～4アルキル基、C5～7のシクロアルキル基またはC5～7のシクロアルキル-C1～4アルキル基を表わし、nは0または1～3を表わす。)を表わす。また、

【化5】



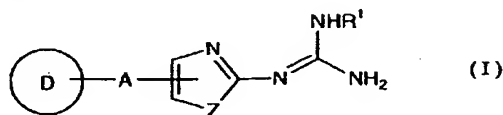
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は医薬として有用なグアニジル誘導体に関する。さらに詳しく言えば、本発明は

1) 一般式 (I)

【化9】



40

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるグアニジル誘導体、それらの酸付加塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

【発明の背景】1912年、メイラード (Maillard) は、アミノ酸と還元糖の混合物を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した [Maillard, L.C., Compt. Rend. Soc. Bio., 72, 599 (1912)]。これはアミノ酸と糖と

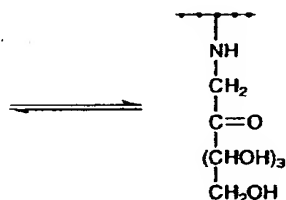
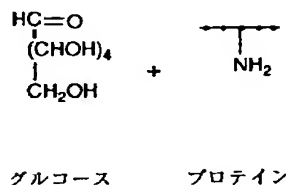
50

3

の反応によるものであり、その後この反応が生体内でも起こりうることを示唆した。1968年に至り、ラーバー

(Rahbar) はヘモグロビンの小成分であるHbA1cが糖尿病患者において増加することを報告した [Rahbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296 (1968)]。後にこのHbA1cの化学構造はβ鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ (Amadori) 転位した型で結合していること [Koenig, R. J., Blobstein, S. H., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2992 (1977)]、およびこの反応は非酵素的 (nonenzymatic) に起こること [Stevens, V. J., Vlasara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998 (1977)] などが明らかにされたことによってメイラード反応が生体内で起こっていることが確認された。

*



アマドリ転位生成物

【0005】メイラード反応は健康人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見られる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは正常マウスの2.7倍のグリコシル化が起こっており [Monnier, V. M. et al., the Maillard Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington D. C. (1983)]、また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が充進している [Guthrow, C. E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 76, 4258 (1979)]。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し12週間にわたって静注すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現れること [Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)] が判明している。

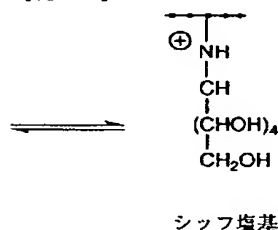
【0006】眼球レンズのクリスタリンは、いったん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こる

4

* 【0003】メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション (glycosylation) を起こし、アマドリ転位生成物を形成することに始まる。これがさらに進行するとタンパク質は架橋重合 [この重合物を進行したグリコシル化生成物 (Advanced Glycosylation End products: AGEと略記する。) という。] し、その溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色してくる。AGE生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えばブラウンリー (Brownlee) らによると以下の通りである (Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986))。

【0004】

【化10】



→ → → AGEs

と、立体構造に変化が生じ、分子内SH基に酵素が関与してS-S結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病生白内障の場合、グルコースとの結合は正常の10倍にも達し、分子内S-S結合も増加する [Monnier, V. M. & Cerami, A. Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]。

【0007】クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、蛍光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している [Chiou, S. H., Chylack, L. T. Jr., Tung, W. H., & Bunn, F., J. Biol. Chem. 256, 5176 (1981)]。

【0008】結合組織に存在するコラーゲン、エラスチンはリジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎糸球体基底膜、皮膚腱などでグルコースとの結合物の存在が見出されており [Monnier, V. M., Stevens, V. J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London]、血管壁の硬化にも関連があると

考えられている [Rosenburg, H., Modrak, J. B., Hassing, J. M., Al-Turk, W. A., & Stohs, S. J., Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 498 (1979)]。また、糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる [Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)]。

【0009】このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢(老化)に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられている。また、最近の研究では、蛋白のグリコシル化にフリーラジカルが関与している可能性があることが報告されている [Diabetes & Metabolism (Paris), 14, 25-30 (1988)]。

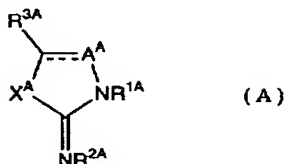
【0010】

【従来の技術】以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウンリーらはアミノグアニジンがインビトロ (in vitro) において、メイラード反応を阻止すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁におけるAGEの生成が抑制されることを示した [Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。そしてその作用メカニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基(グアニジノ基に結合した)がアマドリ転位生成物中の活性カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

【0011】さらに特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基(グアニジノ基に結合したアミノ基)を有する化合物からなる二次グリコシル化最終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 α -ヒドラジノヒスチジンおよびリジンが開示されている。

【0012】また、特開平7-133264号明細書には、一般式(A)

【化11】



【0013】(式中、 R^{1A} は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基等を表わし、 R^{2A} はアミノ基、置換フェニルスルホニルアミノ基または $-N=R^{4A}$ 基(基中、 R^{4A} は低級アルキリデン基、低級シクロアルキリデン基、フェニル低級アルキリデン基等を表わす。)を表わし、 R^{3A} は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、5員もしくは6員の不飽和低級ヘテロ環低級アルキル基、 $-N(R$

R^{7A} 基(基中、 R^{7A} は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基等を表わし、 R^{7A} は水素原子または低級アルキル基を表わす。)、または

【0014】

【化12】



(基中、 B^A は低級アルキレン基を表わし、 R^{8A} は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基等を表わし、 n は0または1~3を表わす。)を表わし、 X^A は $-S-$ または $-N(R^{10A})-$ (R^{10A} は水素原子、または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表わす。)を表わし、

【0015】

【化13】



が単結合を表わす場合は、 A^A はカルボニル基を表わし、

【化14】



が二重結合を表わす場合は、 A^A は $=C(R^{11A})-(R^{11A})$ (R^{11A} は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基等を表わす。)を表わす。)で示される化合物がメイラード反応阻害剤として開示されている。

【0016】

【発明の目的】本発明者らは、メイラード反応に対して優れた抑制作用を有し、かつ安全性の高い新規な化合物を見出すべく研究を行ない、一般式(I)で示されるグアニジル誘導体が目的を達成することを見出した。また、該誘導体が抗酸化作用をも併せ持つことも見出した。

【0017】

【従来技術との比較】本発明化合物のグアニジル誘導体は、これまでまったく知られていない新規な化合物である。詳しく説明すると、従来技術中、式(A)で示される化合物はチアゾールまたはイミダゾール環を有する化合物である。しかし、それらの環の2位に置換している基はヒドラジノ(R^{2A} がアミノ基の場合)または置換ヒドラジノ基(R^{2A} が置換フェニルスルホニルアミノ基または $-N=R^{4A}$ の場合)である。それに対し、本発明化合物はチアゾール、オキサゾールまたはイミダゾール環の2位にグアニジル基を必須とする化合物である。よって、本発明化合物は式(A)で示される化合物とは、全く異なる構造を有する化合物であると言える。また、本発明化合物は、抗酸化作用を併せ持つ点からも、前記式

7

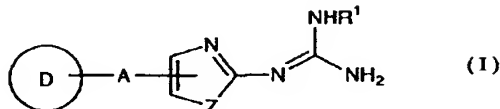
(A) で示される化合物とは異なると言える。

【0018】

【発明の開示】本発明は

1) 一般式 (I)

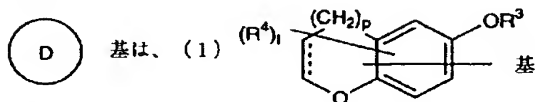
【化15】



【0019】(式中、Zは硫黄原子、酸素原子またはN R² (基中、R²は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。))を表わし、R¹は水素原子、C1~4のアルキル基またはC2~5のアシル基を表わし、Aは単結合、C1~8のアルキレン基、1個の炭素原子が1個の硫黄原子または酸素原子に置き換わっているC2~8のアルキレン基を表わし、

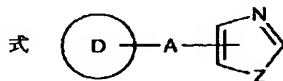
【0020】

【化16】



(基中、R³は水素原子、C1~4のアルキル基またはC2~5のアシル基を表わし、pは0または1~10を表わし、R⁴はC1~4のアルキル基を表わし、pは0または1~2を表わす。)、

【0021】



(式中、R⁴はC1~7のアルキル基、フェニル基またはフェニル-C1~4アルキル基、C5~7のシクロアルキル基またはC5~7のシクロアルキル-C1~4アルキル基を表わし、qは0または1~3を表わす。))を表わす。

【0024】ただし、(i) A中、硫黄原子または酸素原子が

【化20】



に直接、結合することはない、(ii)

【化21】

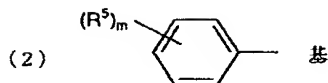


が(1)の場合、A中、硫黄原子または酸素原子が

【化22】

8

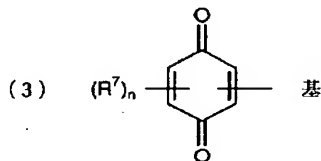
【化17】



(基中、R⁵はC1~7のアルキル基、OR⁶(基中、R⁶は水素原子、C1~4のアルキル基、C2~5のアシル基、フェニル基またはフェニル-C1~4アルキル基を表わす。)、ハロゲン原子、フェニル基またはフェニル-C1~4アルキル基、C5~7のシクロアルキル基またはC5~7のシクロアルキル-C1~4アルキル基を表わし、mは0または1~5を表わす。))またはベンゼン環が縮合している上記の環、または

【0022】

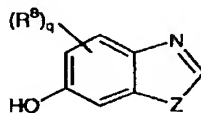
【化18】



(基中、R⁷はC1~7のアルキル基、フェニル基またはフェニル-C1~4アルキル基、C5~7のシクロアルキル基またはC5~7のシクロアルキル-C1~4アルキル基を表わし、nは0または1~3を表わす。))を表わす。

【0023】また、

【化19】



は、式



に直接、結合することはない。))で示されるグアニジル誘導体、それらの酸付加塩、

2) それらの製造方法、および

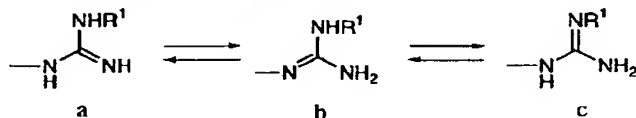
3) それらをも有効成分として含有する薬剤に関する。

【0025】一般式 (I) 中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵で示されるC1~4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基である。一般式 (I) 中、R¹、R³およびR⁵で示されるC2~5のアシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、パレリル基およびこれらの異性体基である。一般式 (I) 中、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹で示されるフェニル-C1~4アルキル基とは、フェニル基1個によって置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基である。一般式 (I) 中、R⁶、R⁷およびR⁸で示されるC1~7のアルキル基とは、メチ

ル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基およびそれらの異性体基である。

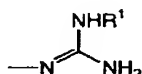
【0026】一般式(1)中、Aで示されるC1~8のアルキレン基とはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体基である。一般式(1)中、Aで示される1個の炭素原子が1個の硫黄原子または酸素原子に置き換わったC2~8のアルキレン基とはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体基中の炭素原子1個が硫黄原子または酸素原子1個と置き換わったものである。一般式(1)中、R⁶で示されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0027】本発明においては、明細書中および構造式



【0030】よって、

【化25】



で示される基は、上記のa、bおよびcのすべての基を表わす。

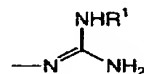
【0031】

【塩】一般式(1)で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホ*

において特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

【0028】また本発明中、

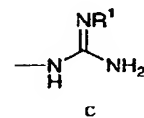
【化23】



で示される基は、下記に示すように互変異性が存在する。

【0029】

【化24】



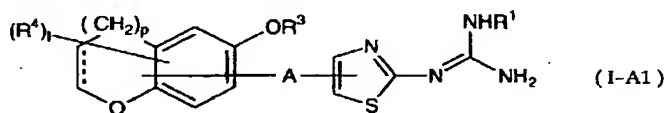
*ン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。酸付加塩は、一般式(1)で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

【0032】

【本発明の具体的な化合物】本発明の好ましい化合物としては、以下の一般式(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-B1)、(I-B2)、(I-B3)、(I-B4)、(I-C1)、(I-C2)、(I-C3)、または(I-C4)で示される化合物および実施例の化合物が挙げられる。

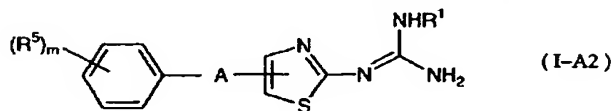
【0033】

【化26】



【0034】

※ ※ 【化27】



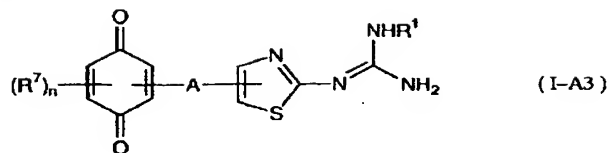
【0035】

【化28】

(7)

11

12

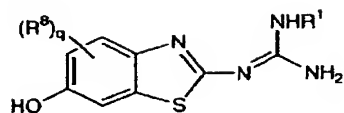


【0036】

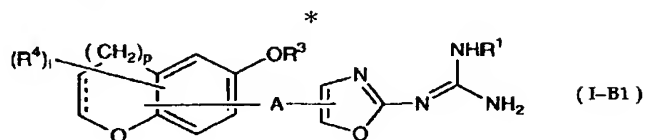
* 【0037】

【化29】

【化30】

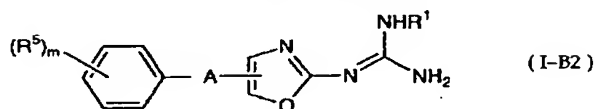


10



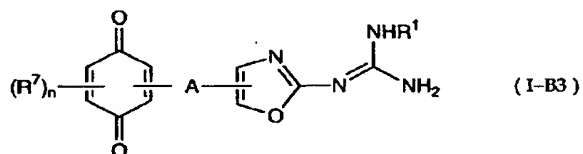
【0038】

※ ※ 【化31】



【0039】

★ ★ 【化32】

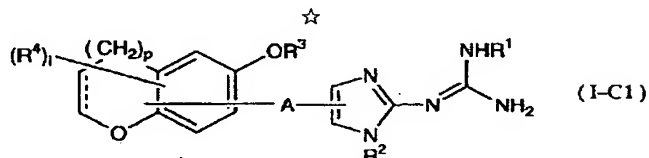
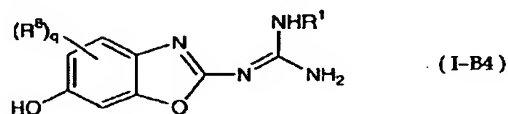


【0040】

30 ☆ 【0041】

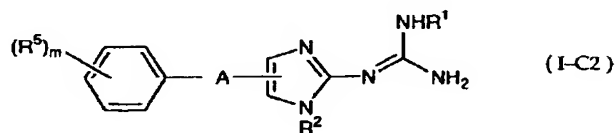
【化33】

【化34】



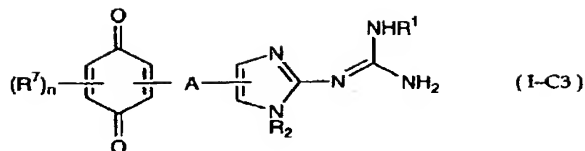
【0042】

◆ ◆ 【化35】



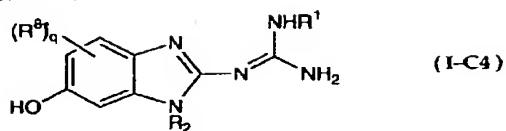
【0043】

【化36】



【0044】

【化37】



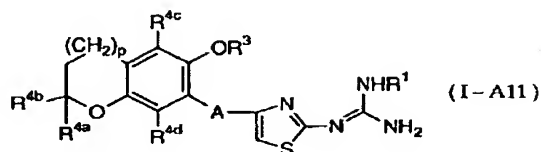
* 【0045】 具体的な化合物としては、以下の表1～2
4で示される化合物および実施例の化合物が挙げられ
る。なお、表中、Meはメチル基を表わし、t-Buは
ターシャリーブチル基を表わし、Phはフェニル基を表
わし、Bzはベンジル基を表わす。

【0046】

【表1】

*

表1

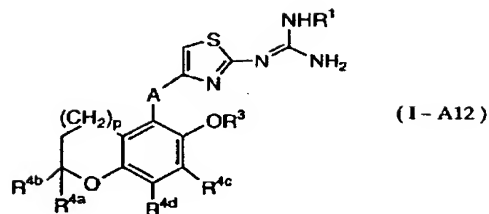


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0047】

【表2】

表 2

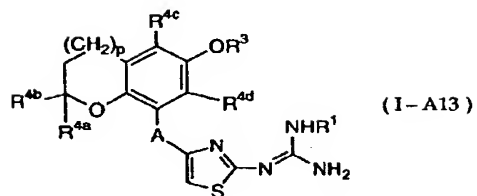


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0048】

【表 3】

表 3

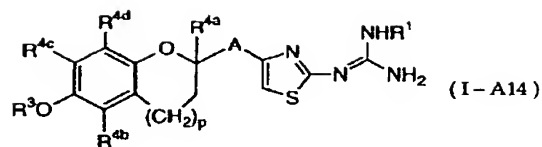


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0049】

【表 4】

表 4



	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0050】

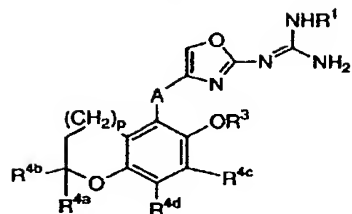
【表 5】

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^{4c} \\
 | \\
 \text{(CH}_2\text{)}_p \\
 | \\
 \text{R}^{4b} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^{4a} \\
 | \quad | \\
 \text{R}^{4d} \quad \text{OR}^3 \\
 | \\
 \text{A} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{NHR}^1 \\
 | \quad | \\
 \text{O} \quad \text{NH}_2
 \end{array}
 \quad (\text{I-B11})$$

	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	單結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【表 6】

表 6



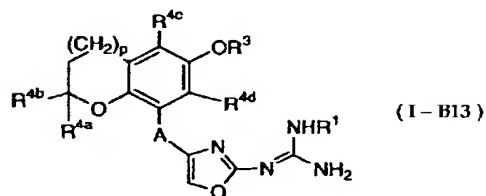
(I - B12)

	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0052】

【表 7】

表 7



	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0053】

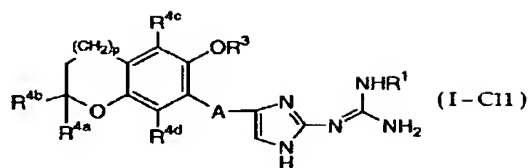
【表 8】

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^{4d} \\
 \text{R}^{4c} \quad \text{O} \quad \text{R}^{4a} \\
 \text{R}^3\text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_2 \quad \text{(CH}_2\text{)}_p \quad \text{A} \quad \text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2 \quad \text{NHR}^1 \quad \text{NH}_2 \\
 \text{R}^{4b}
 \end{array}
 \quad (\text{I-B14})$$

	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
1 0	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
1 1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
1 2	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
1 3	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
1 4	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
1 5	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
1 6	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
1 7	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
1 8	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
1 9	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【表 9】

表 9

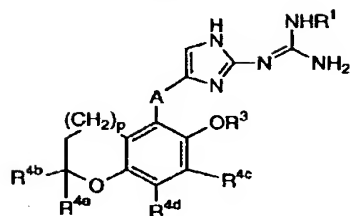


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0055】

【表10】

表 1 0



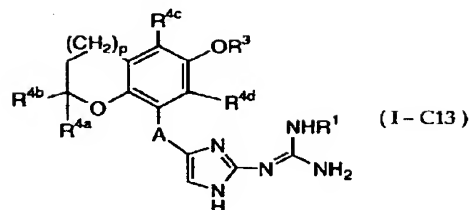
(I-C12)

	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0056】

【表 1 1】

表 1 1

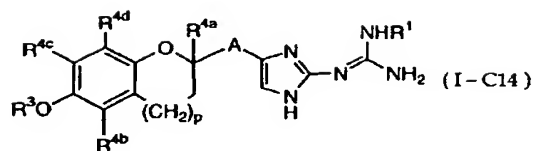


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0057】

【表 1 2】

表 1 2

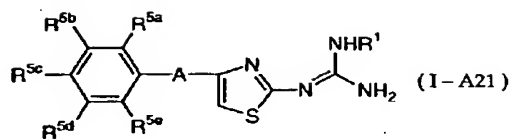


	R ¹	p	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	R ^{4d}	R ³	A
1	H	1	Me	Me	Me	Me	H	単結合
2	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
4	H	1	Me	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
5	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
7	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
8	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -
9	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
10	Me	1	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
11	H	1	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
12	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
13	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
14	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
15	H	2	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -
16	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₂ -
17	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-(CH ₂) ₄ -
18	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ S(CH ₂) ₃ -
19	H	3	Me	Me	Me	Me	H	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -

【0058】

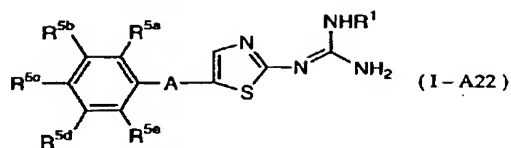
【表 1 3】

表 1 3



	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

表 1 4

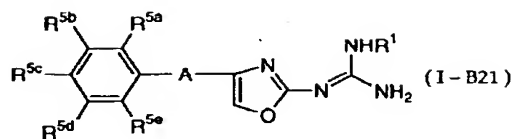


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0060】

30 【表 1 5】

表 1 5

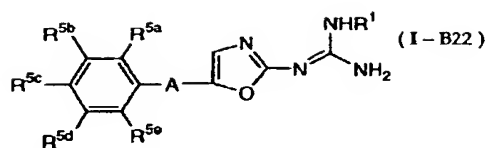


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0061】

30 【表 1 6】

表 1 6

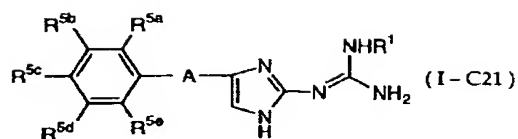


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【 0 0 6 2 】

30 【表 1 7】

表 1 7

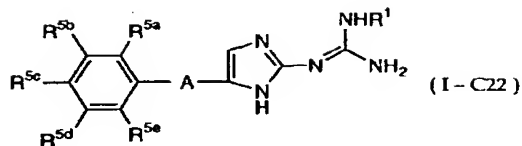


	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

【0063】

30 【表 1 8】

表 1 8



	R ¹	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	R ^{5e}	A
1	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
2	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
3	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ -
4	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -
5	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
6	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
7	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
8	Me	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
9	Me	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ -
10	H	OH	H	H	H	H	単結合
11	H	H	H	OH	OH	H	単結合
12	H	OH	Cl	OMe	H	OMe	単結合
13	H	H	H	OPh	H	H	単結合
14	H	H	Ph	H	H	H	単結合
15	H	H	H	Bz	H	H	単結合
16	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
17	H	H	t-Bu	OMe	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₂ -
18	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
19	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H	-S(CH ₂) ₄ -
20	H	H	t-Bu	H	t-Bu	H	-O(CH ₂) ₄ -

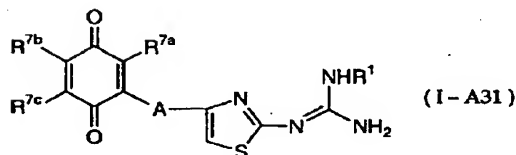
【0064】

30

表 2 0

【表 1 9】

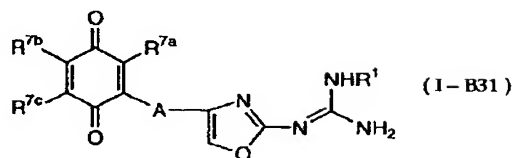
表 1 9



	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

【0065】

【表 2 0】



	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

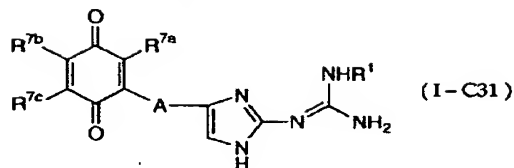
40

【0066】

【表 2 1】

49

表 2 1

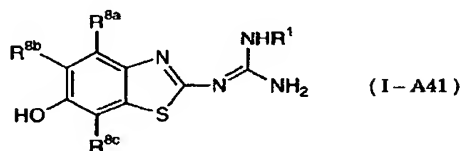


	R ¹	R ^{7a}	R ^{7b}	R ^{7c}	A
1	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
2	Me	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -
3	H	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -
4	H	Me	Me	Me	-S(CH ₂) ₄ -
5	H	Me	Me	Me	-O(CH ₂) ₄ -

【0067】

【表 2 2】

表 2 2

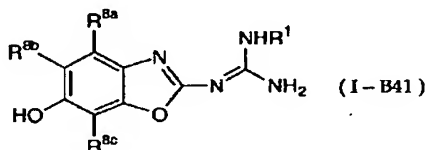


	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

【0068】

【表 2 3】

表 2 3



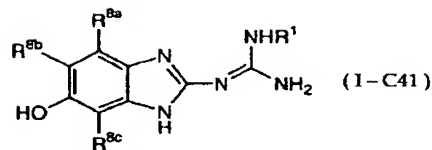
	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

【0069】

【表 2 4】

50

表 2 4



	R ¹	R ^{8a}	R ^{8b}	R ^{8c}
1	H	Me	Me	Me
2	Me	Me	Me	Me
3	H	Me	t-Bu	t-Bu
4	H	Me	Ph	Me
5	H	Me	Bz	Me

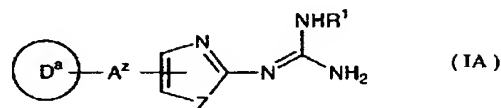
10

【0070】

【本発明化合物の製造方法】一般式（I）で示される本発明化合物中、（1）一般式（I A）

【化 3 8】

20



【0071】【式中、

【化 3 9】



は

【化 4 0】

30



と同じ意味を表わすが、

【化 4 1】



中の R³が C 1～4 のアルキル基、C 2～5 のアシル基または酸で除去できる基（例えば、C 2～4 のアルコキシアルキル基）を表わし、R⁴が C 1～4 のアルキル基、C 2～5 のアシル基、フェニル基、フェニル-C 1～4 アルキル基または酸で除去できる基（例えば、C 2～4 のアルコキシアルキル基）を表わすものとし、A²は A と同じ意味を表わすが、硫黄原子がアルキレンを介して

【化 4 2】



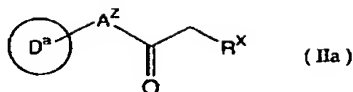
に結合している場合を除くものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。】で示される化合物は、一般式

51

(IIa)

【0072】

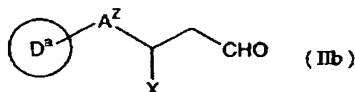
【化43】



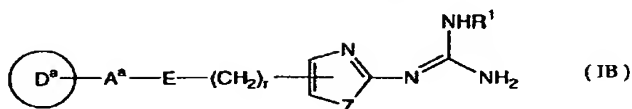
(式中、R^xはハロゲン原子またはアセチルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) または一般式 (IIb)

【0073】

【化44】



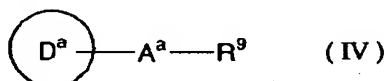
(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式 (IIa)



【0075】(式中、A^aはC1~6のアルキレン基を表わし、Eは硫黄原子または酸素原子を表わし、rは1~6の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、A^aと(CH₂)_rとの炭素原子の合計数は7以下である。) で示される化合物は、一般式 (IV)

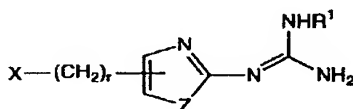
【0076】

【化48】



(式中、R^gは水酸基またはアセチルチオ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (V)

【化49】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と反応させるか、あるいは

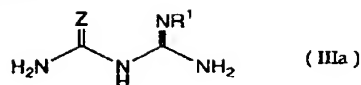
【化50】



中のR^gまたはR^gが酸で除去できる基である場合は、引き続き酸処理を行なうことによって製造することができる。

52

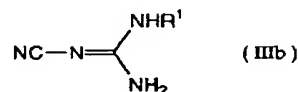
【化45】



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物または一般式 (IIIb)

【化46】

10



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と反応させるか、あるいはR^gまたはR^gが酸で除去できる基である場合は、引き続き酸処理を行なうことによって製造することができる。

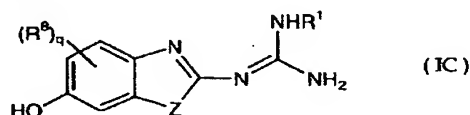
【0074】また、(2)一般式 (I) で示される本発明化合物中、一般式 (IB)

【化47】

【0077】また、(3)一般式 (I) で示される本発明化合物中、一般式 (IC)

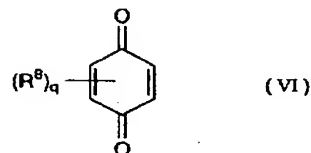
【化51】

30



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VI)

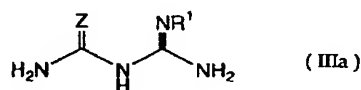
【化52】



40

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IIIa)

【化53】

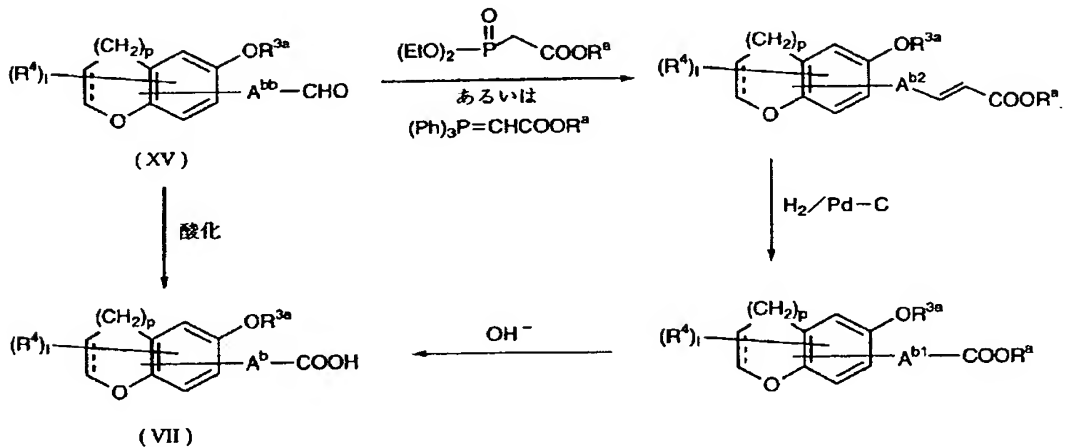


(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と反応させることによって製造することができる

る。

【0078】一般式 (IIa) または (IIb) と一般式 (IIIa) との反応は公知であり、例えば、アルコール性溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、80~120℃の温度で反応させることにより行なわれる。一般式 (IIa) または (IIb) と一般式 (IIIb) との反応は公知であり、例えば、アルコール性溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、酸 (塩酸等) 存在下、10~40℃で反応させることにより行なわれる。酸による処理は、アルコール性溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸等) もしくは無機酸 (塩酸、硫酸等) 存在下で反応させることにより行なわれる。一般式 (IV) と一般式 (V) との反応は公知であ *

反応工程式 1



【0081】

【化55】

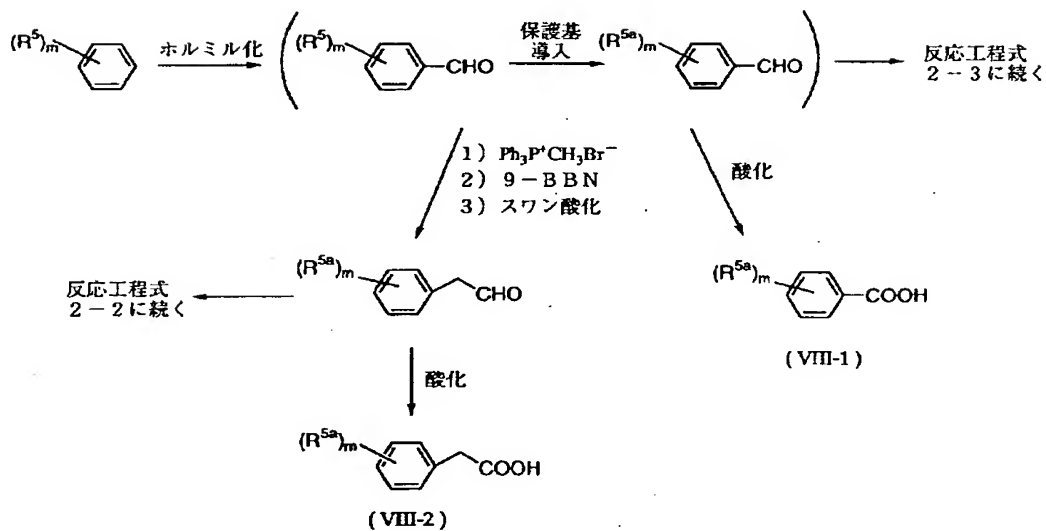
*り、例えば、アルコール性溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、塩基 (ナトリウムエトキシド等) 存在下で反応させることにより行なわれる。一般式 (VI) と一般式 (IIIa) との反応は公知であり、例えば、アルコール性溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、酸 (塩酸等) 存在下で反応させることにより行なわれる。

【0079】出発原料として用いた一般式 (IIa)、(IIb) および (IV) で示される化合物は、反応工程式 1~8に示した方法、または公知の方法、例えば、本明細書記載の方法により製造することができる。

【0080】

【化54】

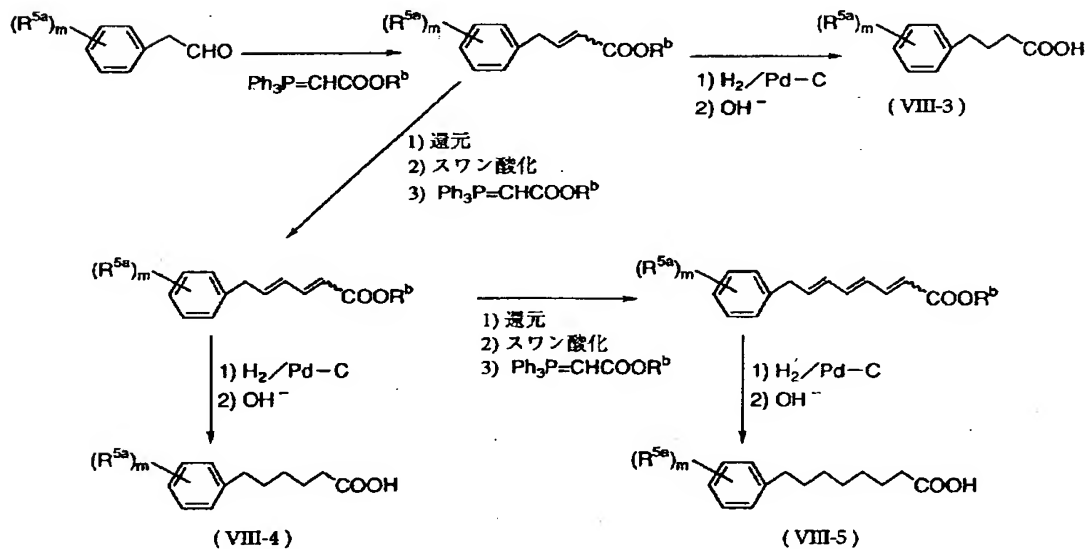
反応工程式 2-1



【0082】

* * 【化56】

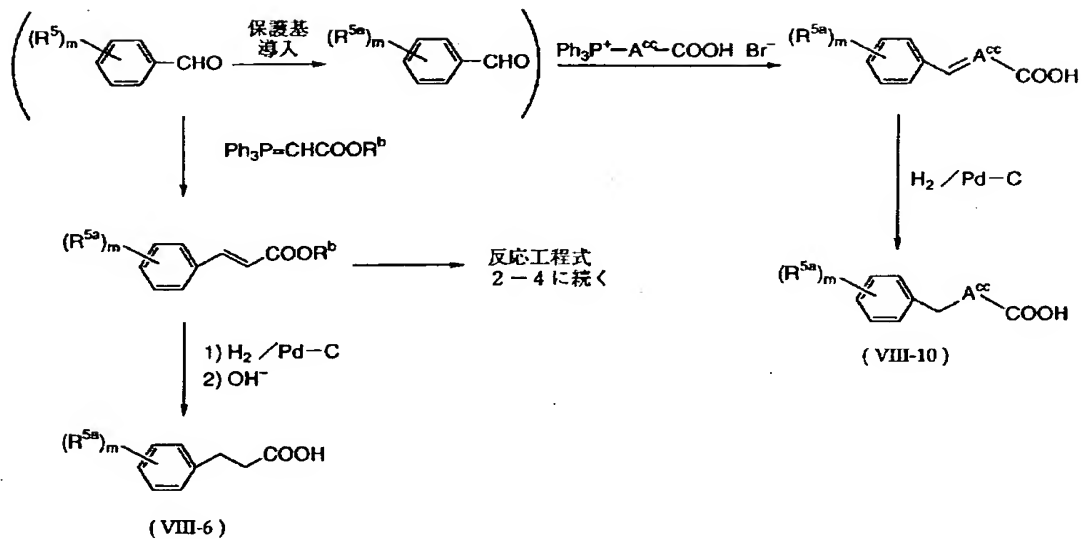
反応工程式 2-2



【0083】

【化57】

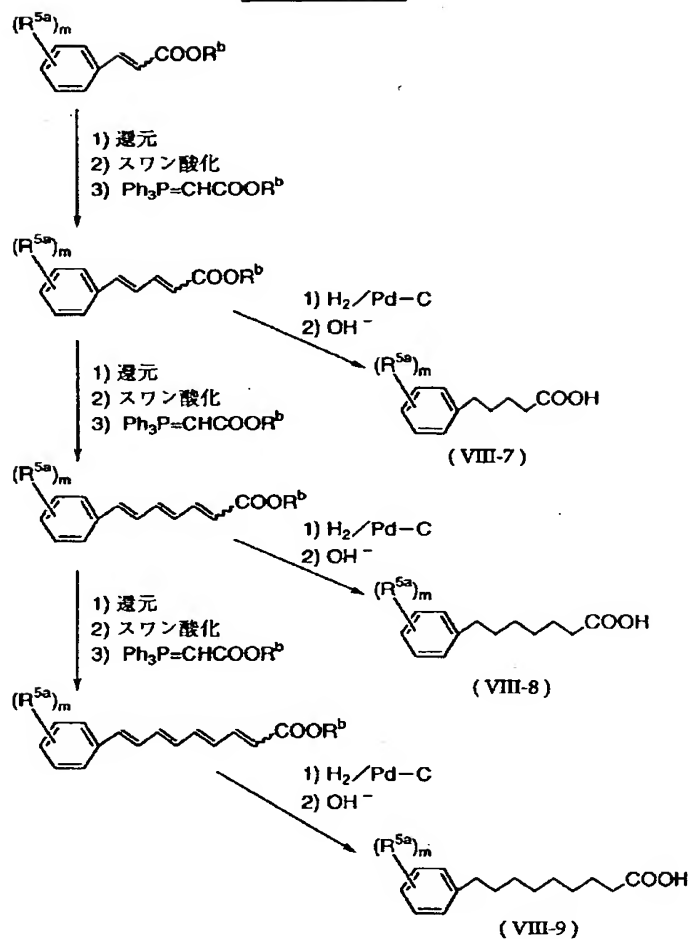
反応工程式 2 - 3



【0084】

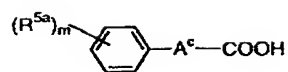
【化58】

反応工程式 2-4

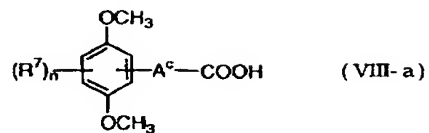


【0085】

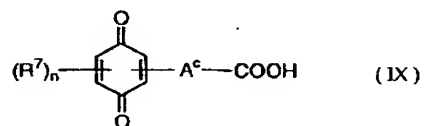
【化59】

反応工程式 3

(VIII) = (VIII-1~10)



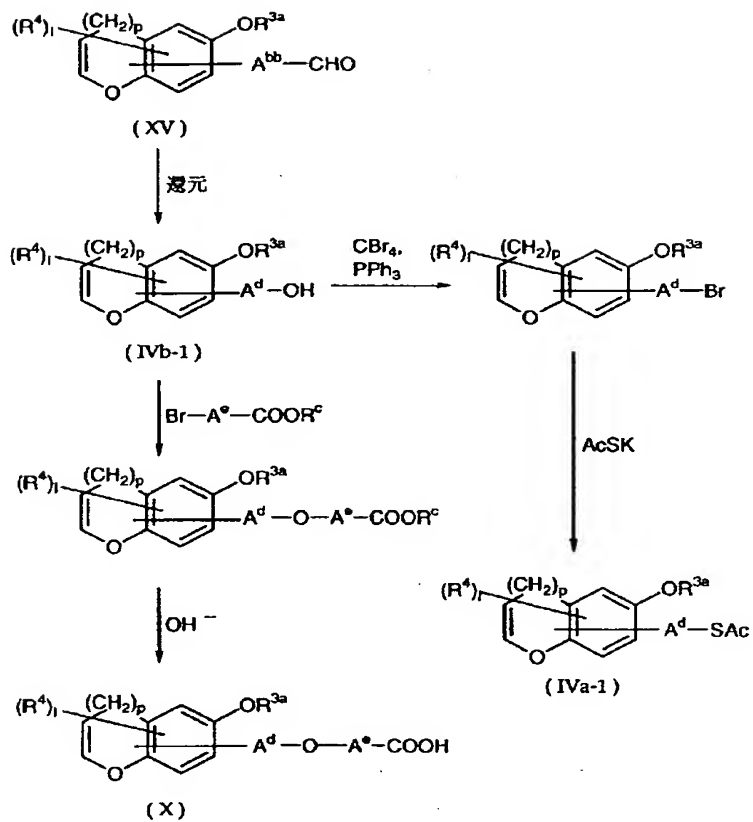
CAN



【0086】

【化60】

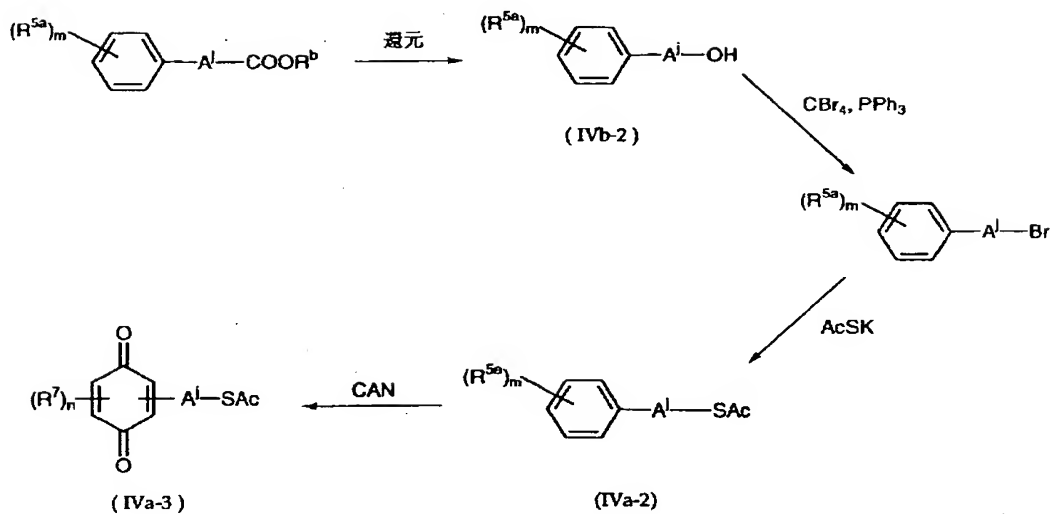
反応工程式 4



【0087】

【化61】

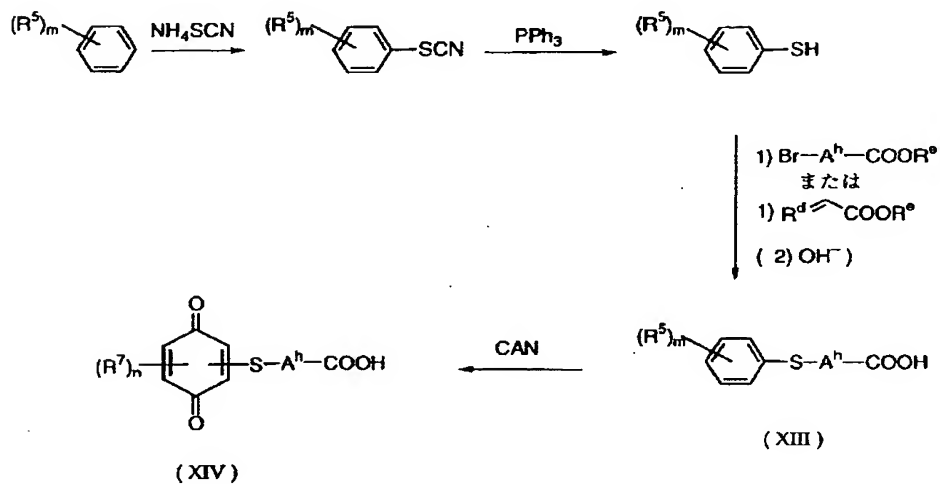
反応工程式 5



【0088】

* * 【化62】

反応工程式 6



【0089】

【化63】

$$\begin{array}{c}
 \xrightarrow{\text{保護基導入}} \text{(R}^{5a}\text{)}_m \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{A}^1\text{---O---A}^g\text{---COOR}^c \\
 \\
 \xrightarrow{\text{CAN}} \text{(R}^7\text{)}_n \text{---} \text{C}_6\text{H}_2\text{(O)}_2 \text{---} \text{A}^1\text{---O---A}^g\text{---COOH} \\
 \text{(XII)}
 \end{array}$$

* * 【化 6 4】

【0091】反応工程式中、A¹は、単結合またはC1～8のアルキレン基を表わし、A²は、C7または8のアルキレン基を表わし、A³は、C5または6のアルキレン基を表わし、A⁴は、単結合またはC1～6のアルキレン基を表わし、A⁵は、単結合またはC1～8のアルキレン基を表わし、A⁶は、C1～7のアルキレン基を表わし、A⁷は、C2～8のアルキレン基を表わし、A⁸は、C1～6のアルキレン基を表わし、A⁹とA⁸の炭素の合計数は7以下である。)を表わし、A⁹は、単結合またはC1～6のアルキレン基を表わし、A⁸は、C1～7のア

【0092】R^{3a}は、C1～4のアルキル基またはC2～5のアシル基または酸で除去できる基（例えば、C2～4のアルコキシアルキル基）を表わし、R^{5a}はC1～7のアルキル基、OR^{6a}基（基中、R^{6a}はC1～4のアルキル基、C2～5のアシル基、酸で除去できる基（例えば、C2～4のアルコキシアルキル基）、フェニル基またはフェニル-C1～4アルキル基を表わす。）、ハ

ロゲン原子、フェニル基またはフェニル-C1~4アルキル基を表わし、R¹は、C1~4のアルキル基を表わし、R²は、C1~4のアルキル基を表わし、R³は、水素原子またはC1~5のアルキル基を表わし、R⁴は、水素原子またはC1~4のアルキル基を表わし、Phは、フェニル基を表わし、Etは、エチル基を表わし、AcSKは、チオ酢酸カリウムを表わし、CANは、セリウムアンモニウムニトレートを表わし、9-BBNは、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンを表わす。

【0093】本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。例えば、一般式(V)で示される化合物の製造方法は、特開昭53-147069号明細書に開示されている。また、一般式(XV)で示される化合物はPCT出願番号JP95/294号明細書に開示されている。

【0094】反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後行なってもよい。

【0095】

【発明の効果】本発明化合物のメイラード反応阻害作用は種々のタンパク質と種々の糖を用いるスクリーニング系により確認された。例えば、以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

リゾチームとフルクトースを0.2Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)にそれぞれ10mg/ml, 100mMの濃度となるように溶解し、37℃で3日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0.2%クーマシー・ブリリアント・ブルー(Coomassie Brilliant Blue) R-250で染色後、デンストメーターにより二量体の生成量を定量した。本発明化合物はインキュベーション前に添加し、さまざまな濃度における二量体生成に対する抑制効果を調べて、IC₅₀値を求めた。

(2) 結果を表25に示す。

【0096】

【表25】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	4.4
1 (1)	2.9
1 (5)	9.2
1 (30)	4.4
1 (37)	1.5
1 (40)	2.7
1 (44)	5.5

【0097】本発明化合物の抗酸化作用は以下に述べる過酸化脂質生成抑制効果を調べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

一晚絶食させた雄性 Sprague Dawley ラットをエーテル麻酔下、氷冷した0.9%塩化ナトリウム水溶液で門脈より灌流し、肝組織を摘出した。摘出肝を氷冷した1.15%塩化カリウム水溶液を用い、10%ホモジネートとした。得られたホモジネート200μlにFeCl₂ 2.00mMを加え、37℃で1時間インキュベートした。オオカワ(Ohkawa)らの方法[Analytical Biochemistry, 95, 351 (1979)参照]に従い、過酸化脂質の生成量をチオバルビツール酸(TBA)法により測定した。本発明化合物は、インキュベーション前に添加し、その効果を調べ、IC₅₀値を算出した。

(2) 結果を表26に示す。

【0098】

【表26】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	3.8
1 (5)	3.7
1 (29)	2.9
1 (32)	1.8
1 (39)	0.82
1 (25)	16
1 (47)	0.56
1 (41)	0.45
3	0.96

【0099】表25および表26から、本発明化合物、その非毒性塩およびその酸付加塩はメイラード反応阻害作用および抗酸化作用を有することがわかる。

【0100】

【毒性】本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用できることが確認された。

【0101】

【医薬品への適用】一般式(I)で示される本発明化合物、およびそれらの酸付加塩は、メイラード反応を阻害するので、種々の糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障および網膜症、また老化により引き起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および/または予防に有用である。また、一般式(I)で示される本発明化合物、およびそれらの酸付加塩は、抗酸化作用、すなわち、フリーラジカルの反応を抑制する作用をも併せ持つため、過酸化脂質産生が原因となる種々の疾患、例えば動脈硬化、糖尿病、心筋梗塞、末梢循環障害、脳血管障害、癌、炎症、消化器疾患および老化の治療および/または予防に有用である。

50 【0102】一般式(I)で示される本発明化合物、お

よびそれらの酸付加塩を上記の目的で用いるには、通常全身的あるいは局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、一回につき1mg～1000mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、1回につき0.1mg～100mgの範囲で1日1回から数回非経口投与（好ましくは静脈内投与）される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0103】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等が用いられる。

【0104】経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）を含んでもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

【0105】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例え

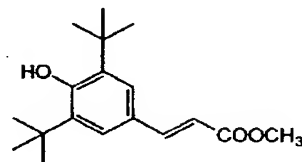
ば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0106】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所に記載されているカッコ内の溶媒は、使用した展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、NMRの箇所に記載されているカッコ内は測定溶媒を示している。

【0107】参考例1

【化65】

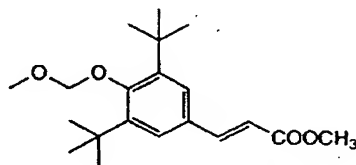


【0108】3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (11.7g) とトリフェニルホスホリデン酢酸メチルエステル (18.4g) のベンゼン溶液 (50 ml) をアルゴン下、1時間還流し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 10 → 5 : 1）で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (14.1g) を得た。

TLC : R_f 0.51 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5)。

【0109】参考例2

【化66】



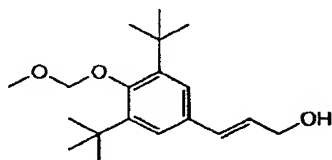
【0110】水素化ナトリウム (6.0%含有 : 1.65g) のジメチルホルムアミド (DMF) 懸濁液に、-78

℃、アルゴン下で参考例1で製造した化合物(8.0g)のDMF溶液(20ml)を加えた。混合物を0℃で15分間撹拌した。反応混合物に0℃でメトキシメチルクロライド(2.5ml)を加え、10分間撹拌し、さらに室温で2時間撹拌した。さらに、水素化ナトリウム(60%含有; 0.83g)およびメトキシメチルクロライド(1.2ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(8.80g)を得た。

【0111】TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:9)、
NMR (CDCl₃): δ 7.65(1H, d), 7.44(2H, s), 6.34(1H, d), 4.91(2H, s), 3.80(3H, s), 3.65(3H, s), 1.45(18H, s)。

【0112】参考例3

【化67】

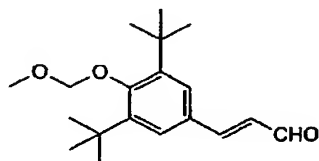


【0113】参考例2で製造した化合物(8.79g)の塩化メチレン溶液(30ml)に、-78℃、アルゴン下で、1Mジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液(65.7ml)を加えた。混合溶液を-78℃で30分間撹拌した。反応溶液に水を加え、1N塩酸で中和し、クエン酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:6)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(8.03g)を得た。

【0114】TLC: Rf 0.11 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:9)、
NMR (CDCl₃): δ 7.30(2H, s), 6.57(1H, d), 6.27(1H, dt), 4.89(2H, s), 4.30(2H, s), 3.64(3H, s), 1.45(18H, s)。

【0115】参考例4

【化68】



【0116】参考例3で製造した化合物(8.0g)の塩

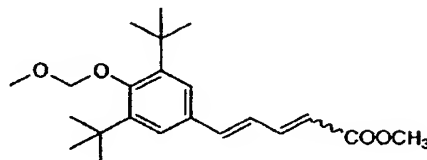
化メチレン溶液(25ml)に、トリエチルアミン(30ml)、ジメチルスルホキシド(DMSO)(25ml)およびスルファートリオキシドビリジン錯体(16.6g)を0℃、アルゴン下に加えた。混合物を0℃で5分間撹拌した後、さらに室温で30分間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルと水の混合溶液に注いだ。有機層を飽和食塩水、クエン酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

【0117】TLC: Rf 0.80 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4)、
NMR (CDCl₃): δ 9.68(1H, d), 7.49(2H, s), 7.45(1H, d), 6.65(1H, d), 4.93(2H, s), 3.66(3H, s), 1.46(18H, s)。

【0118】参考例5

【化69】

20

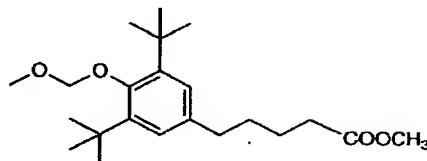


【0119】参考例4で製造した化合物とトリフェニルホスホリデン酢酸メチルエステル(17.52g)のベンゼン溶液(50ml)をアルゴン下、13時間還流し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(8.05g)を得た。

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0120】参考例6

【化70】



【0121】参考例5で製造した化合物(8.04g)およびパラジウム炭素(800mg)のメタノール溶液(20ml)を水素ガス下、室温で16時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(7.30g)を得た。

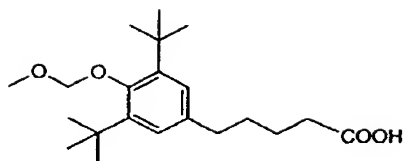
TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0122】参考例7

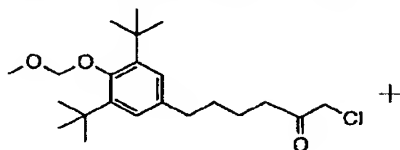
【化71】

50

75



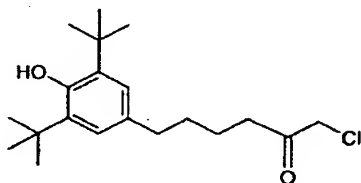
【0123】参考例6で製造した化合物(3.65g)のメタノール溶液(10ml)に、2N水酸化ナトリウム(35ml)を0℃で加えた。混合溶液を室温で6時間*



【0125】参考例7で製造した化合物のベンゼン溶液(10ml)に、オキサリクロライド(1.05ml)およびDMF(3滴)を0℃、アルゴン下で加えた。混合溶液を室温で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をジエチルエーテルに溶解した。溶液に0℃で、ジアゾメタンのエタノール溶液をガスが発生しなくなるまで滴下し、さらに4N塩酸の1,4-ジオキサン(10ml)溶液を0℃でガスが発生しなくなるまで滴下した。溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、標題の混合化合物(3.54g)を得た。

【0126】参考例9

【化73】



【0127】参考例8で製造した化合物は、水酸基が保護されている物とされていない物との混合物のため、その混合物の1,4-ジオキサン(10ml)と水(0.5ml)の混合溶液に、4N塩酸の1,4-ジオキサン溶液(10ml)を0℃で加えた。混合溶液を室温で12時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(3.18g)を得た。

【0128】TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)、
NMR (CDCl₃): δ 6.96(2H, s), 5.03(1H, s), 4.05(2H, s), 2.62(2H, t), 2.54(1H, t), 1.50-1.80(4H, m), 1.43(18H, s)。

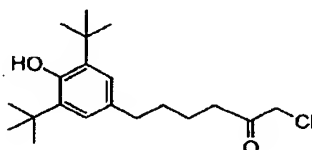
76

*撹拌し、濃縮した。残留物を1N塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.07 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)。

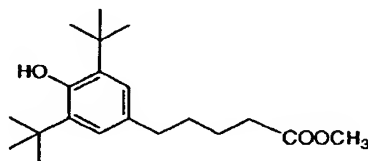
【0124】参考例8

【化72】



【0129】参考例10

【化74】



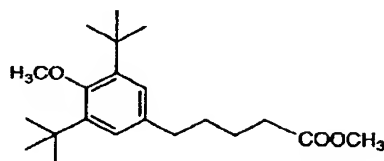
【0130】参考例6で製造した化合物(3.65g)を用い、参考例9と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物(3.58g)を得た。

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)、

NMR (CDCl₃): δ 6.96(2H, s), 5.03(1H, s), 3.67(3H, s), 2.53(2H, t), 2.35(1H, t), 1.50-1.80(4H, m), 1.43(18H, s)。

【0131】参考例11

【化75】

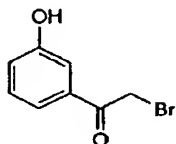


【0132】参考例10で製造した化合物(3.20g)のDMF溶液(25ml)に、水素化ナトリウム(60%含有; 1.20g)を加えた。懸濁液を0℃で30分間撹拌した。反応混合物にヨウ化メタン(2.49ml)を0℃で加えた。混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウムおよび飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(3.30g)を得た。

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0133】参考例12

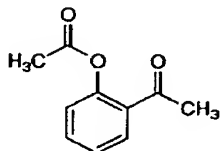
【化76】



【0134】3'-ヒドロキシアセトフェノン (1.0 g) の酢酸およびテトラヒドロフラン (THF) の混合溶液 (3.0 ml + 0.5 ml) に、臭素 (378 μl) をゆっくり加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:5) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.10 g) を得た。TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)。

【0135】参考例13

【化77】

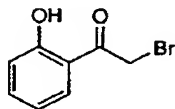


【0136】2'-ヒドロキシアセトフェノン (1.5 g) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に、ピリジン (1.5 ml)、無水酢酸 (1.5 ml) および4-ジメチルアミノピリジン (0.03 g) を加えた。混合溶液を室温で3時間攪拌し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水、1 N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物 (2.8 g) を得た。

TLC: Rf 0.15 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10)。

【0137】参考例14

【化78】



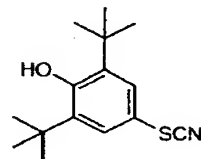
【0138】参考例13で製造した化合物 (800 mg) のTHF溶液 (10 ml) に、ピリジニウム・ブロマイド・パーブロマイド (1.58 g) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し

た。残留物を一晚放置した後、カラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:20) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (593 mg) を得た。

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)。

【0139】参考例15

【化79】

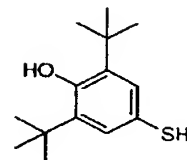


【0140】2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール (5.0 g) およびチオシアン酸アンモニウム (3.9 g) のメタノール溶液 (25 ml) に、塩素ガスを20分間0℃で注入した後、アルゴン置換し、アンモニアガスを20分間0℃で注入し、さらに30分間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、一晚放置後、沈殿物をろ取した。沈殿物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:15) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (5.2 g) を得た。

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:15)。

【0141】参考例16

【化80】

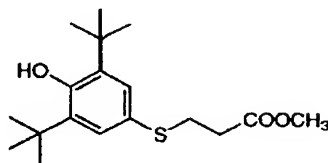


【0142】参考例15で製造した化合物 (4.8 g) のアセトン溶液 (20 ml) に、トリフェニルホスフィン (4.8 g) および水 (0.66 ml) を0℃で加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:30) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (3.0 g) を得た。

TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:5)。

【0143】参考例17

【化81】

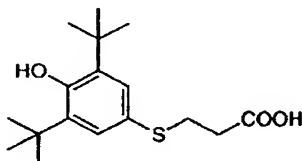


79

【0144】参考例16で製造した化合物(817mg)のメタノール溶液(5ml)に、トリエチルアミン(82μl)およびアクリル酸メチル(927μl)を加え、室温で20分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(817mg)を得た。

TLC: Rf 0.15 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20)。

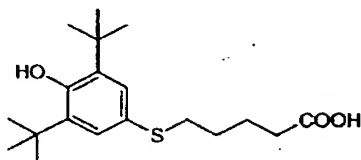
【0145】参考例18
【化82】



【0146】参考例17で製造した化合物(815mg)のメタノール溶液(5ml)に、水酸化リチウム(528mg)水溶液を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮した。残留物に1N塩酸水溶液をpHが1になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物(776mg)を得た。

TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

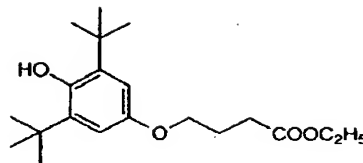
【0147】参考例19
【化83】



【0148】参考例16で製造した化合物(760mg)のDMF溶液(15ml)に、ジイソプロピルエチルアミン(667μl)および5-ブロム吉草酸(694mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製して、標題化合物(485mg)を得た。

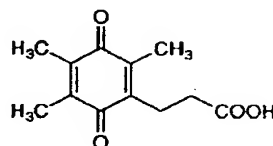
【0149】参考例20
【化84】

80



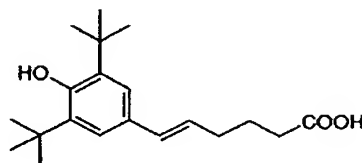
【0150】2, 5-ジ-tert-ブチルヒドロキノン(1.8g)のDMF溶液(15ml)に、水素化ナトリウム(356mg)を0℃で加え、室温で30分間撹拌した。反応溶液に4-ブロムブチル酸エチル(1.3ml)を0℃で加え、60℃で一晩撹拌した。反応溶液に、氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:30)で精製して、下記の物性値を有する標題化合物(1.73g)を得た。

TLC: Rf 0.66 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)。
【0151】参考例21
【化85】



【0152】3, 6-ジメトキシ-2, 4, 5-トリメチルベンズアルデヒドを用いて、参考例1→参考例6→参考例7と同様にして得られた、3-(3, 6-ジメトキシ-2, 4, 5-トリメチルフェニル)プロパン酸(2.07g)の50%アセトニトリル水溶液(50ml)に、0℃でセリウムアンモニウムニトレート(9.92g)の50%アセトニトリル水溶液(25ml)を加え、15分間撹拌した。反応溶液に、炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して標題化合物(0.91g)を得た。

【0153】参考例22
【化86】



【0154】水素化ナトリウム(60%含有: 865mg)のDMSO溶液(20ml)懸濁液を、70℃で1時間撹拌した。5-(トリフェニルホスフィン)ペンタン酸ブロマイド(4.78g)のDMSO溶液(10ml)を、10~20℃で滴下し、室温で30分間撹拌した。

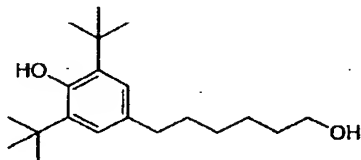
81

3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.00g) のDMSO溶液 (10ml) を10~20℃で滴下し、室温で一晩撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、2N塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:3) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.15 (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:3)。

【0155】参考例23

【化87】

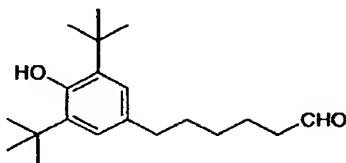


【0156】参考例22で製造した化合物を用いて、参考例6と同様に操作して得られた化合物、6-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-5-ヘキセン酸 (100mg) のTHF溶液 (3ml) に、0℃でリチウムアルミニウムヒドライド (30mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に、飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し撹拌後、硫酸ナトリウムを加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:5→1:3) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.20 (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:3)。

【0157】参考例24

【化88】



【0158】オキサリクロライド (0.025ml) の塩化メチレン溶液 (1ml) を-70℃に冷却した。そこにDMSO (0.04ml) の塩化メチレン溶液 (1ml) を滴下した。混合溶液を10分間撹拌した。反応溶液に、参考例23で製造した化合物の塩化メチレン溶液 (1ml) を加え30分間撹拌した。反応溶液に、トリエチルアミン (0.2ml) を加え、ドライアイス浴を外して30分間撹拌した。反応溶液をエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

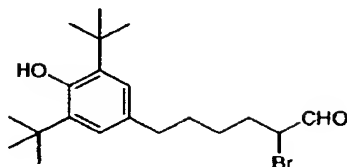
TLC: R_f 0.59 (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1: 50

82

3)。

【0159】参考例25

【化89】

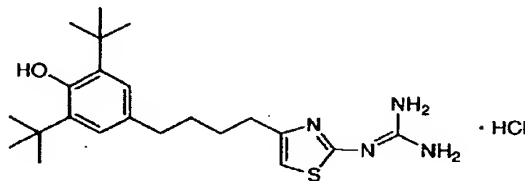


10 【0160】参考例24で製造した化合物のクロロホルム溶液 (10ml) に、臭素 (0.07ml) のクロロホルム溶液 (0.25ml) を、-20℃で滴下した。混合溶液を-20℃で1時間撹拌後、室温に戻した。再び-20℃に冷却し、臭素 (0.04ml) のクロロホルム溶液 (0.12ml) を滴下し、-20℃で30分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:30) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.43 (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1: 10)。

【0161】実施例1

【化90】



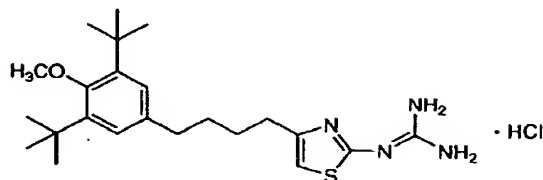
30 【0162】参考例9で製造した化合物 (2.0g) およびグアニジノチオウレア (662mg) のメタノール溶液 (20ml) を12時間還流した。反応溶液を濃縮し、ジエチルエーテルで再結晶して、下記の物性値を有する標題化合物 (2.42g) を得た。

【0163】TLC: R_f 0.34 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:1:1)、

NMR (CDCl₃): δ 6.96(2H, s), 6.46(1H, s), 5.04(1H, s), 2.67(2H, t), 2.54(2H, t), 1.70-1.62(4H, m), 1.43(18H, s)。

【0164】実施例1 (1)

【化91】



【0165】参考例11で製造した化合物を用いて、参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

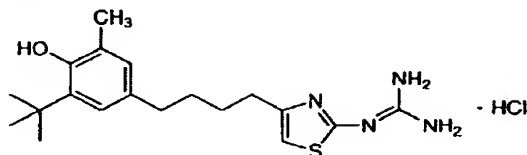
TLC: R_f 0.33 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20: 50

1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.02(2H, s), 6.46(1H, s), 3.67(3H, s), 2.66(2H, t), 2.55(2H, t), 1.73-1.65(4H, m), 1.41(18H, s)。

【0166】実施例1(2)

【化92】



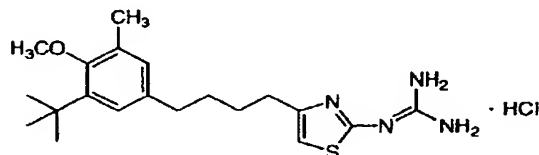
【0167】相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.34 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 6.91(1H, d), 6.79(1H, d), 6.45(1H, s), 4.89(1H, s), 2.64(2H, t), 2.52(2H, t), 2.24(3H, s), 1.68-1.58(4H, m), 1.39(9H, s)。

【0168】実施例1(3)

【化93】



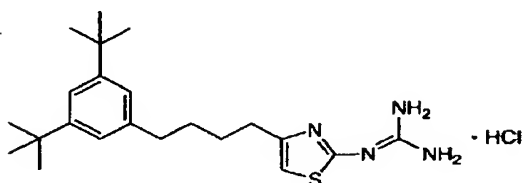
【0169】相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例10→参考例11→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 6.94(1H, d), 6.85(1H, d), 6.46(1H, s), 3.75(3H, s), 2.66(2H, t), 2.54(2H, t), 2.29(3H, s), 1.70-1.60(4H, m), 1.37(9H, s)。

【0170】実施例1(4)

【化94】



【0171】相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例3→参考例4→参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を

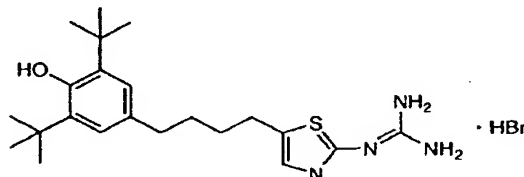
有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.25(1H, s), 7.02(2H, d), 6.44(1H, s), 2.70-2.58(4H, m), 1.75-1.60(4H, m), 1.30(18H, s)。

【0172】実施例1(5)

【化95】



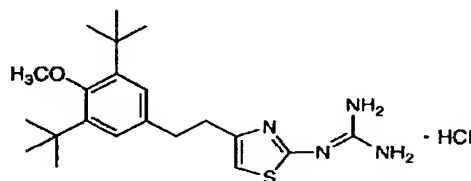
【0173】参考例25で製造した化合物を用いて、実施例1と同様に操作して下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1)、

NMR (CD₃OD) : δ 7.12(1H, s), 6.93(2H, s), 2.80(2H, t), 2.54(2H, t), 1.73-1.52(4H, m), 1.41(18H, s)。

【0174】実施例1(6)

【化96】



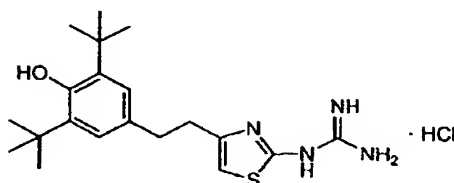
【0175】参考例1で製造した化合物を用いて、参考例11→参考例6→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.73 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.04(2H, s), 6.22(1H, s), 3.67(3H, s), 2.88(4H, s), 1.41(18H, s)。

【0176】実施例1(7)

【化97】



【0177】参考例2で製造した化合物を用いて、参考例6→参考例7→参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.78 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)、

85

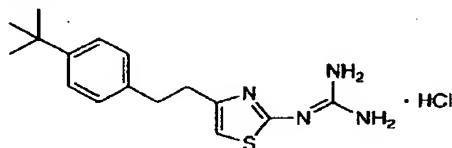
NMR (DMSO- d_6) : δ 8.28-8.25(4H, m), 6.87(2H, s), 6.69(1H, s), 2.84(4H, s), 1.35(18H, s)。

【0178】実施例1(8)~1(11)

相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例6→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0179】実施例1(8)

【化98】

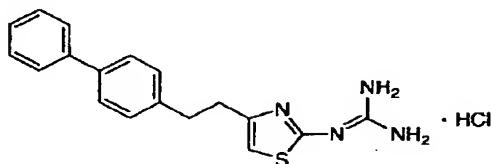


【0180】TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:1:1)、

NMR (CDCl₃+CD₃OD(1滴)) : δ 7.33-7.28(2H, m), 7.12-7.10(2H, m), 6.47(1H, s), 2.93(4H, s), 1.30(9H, s)。

【0181】実施例1(9)

【化99】

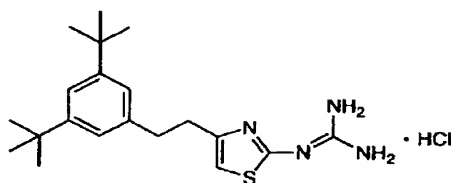


【0182】TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:1:1)、

NMR (CD₃OD) : δ 7.90-7.25(9H, m), 6.74(1H, s), 3.04(4H, s)。

【0183】実施例1(10)

【化100】



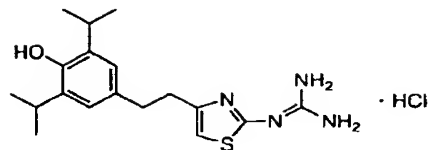
【0184】TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:1:1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.26(1H, s), 7.00(2H, d), 6.47(1H, s), 2.94(4H, s), 1.31(18H, s)。

【0185】実施例1(11)

【化101】

86



【0186】TLC: Rf 0.39 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:1:1)、

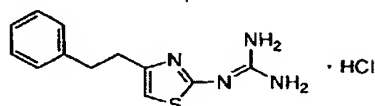
NMR (CDCl₃) : δ 6.79(2H, s), 6.47(1H, s), 5.16(1H, s), 3.28-3.14(2H, m), 2.93-2.86(4H, m), 1.22(12H, d)。

【0187】実施例1(12)~(20)

相当するカルボン酸を用いて、参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0188】実施例1(12)

【化102】



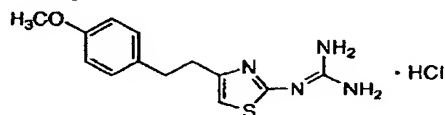
20

【0189】TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:2:1)、

NMR (CDCl₃: CD₃OD=20:1) : δ 7.31-7.14(5H, m), 6.33(1H, s), 3.45(4H, s)。

【0190】実施例1(13)

【化103】

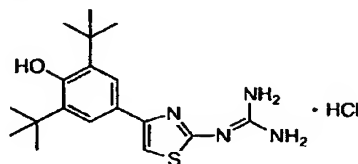


【0191】TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:2:1)、

NMR (CDCl₃: CD₃OD=20:1) : δ 7.09-6.80(4H, m), 6.41(1H, s), 3.79(4H, s), 2.90(2H, s)。

【0192】実施例1(14)

【化104】



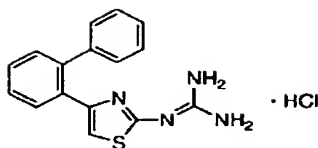
【0193】TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル: 酢酸: 水=20:1:1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.58(2H, s), 6.68(1H, s), 1.46(18H, s)。

【0194】実施例1(15)

【化105】

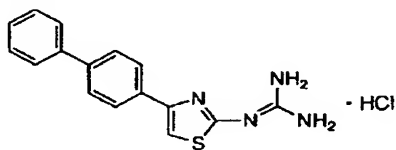
87



【0195】TLC: Rf 0.64 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 16 : 3 : 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.35(1H, brs), 7.89(4H, brs), 7.75(1H, m), 7.48(2H, t), 7.34(4H, m), 7.17(2H, m), 7.08(1H, s)。

【0196】実施例1 (16)

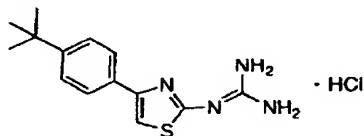
【化106】



【0197】TLC: Rf 0.65 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 8 : 1 : 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.63(1H, brs), 8.36(4H, brs), 8.05(2H, d), 7.83(1H, s), 7.74(4H, m), 7.45(3H, m)。

【0198】実施例1 (17)

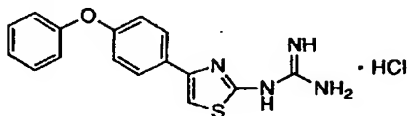
【化107】



【0199】TLC: Rf 0.76 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 16 : 3 : 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.58(1H, brs), 8.34(4H, brs), 7.85(2H, d), 7.68(1H, s), 7.45(2H, d, J=8Hz), 1.31(9H, s)。

【0200】実施例1 (18)

【化108】

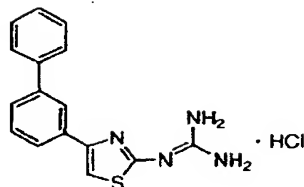


【0201】TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 18 : 1 : 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.60(1H, brs), 8.27(4H, brs), 7.97(2H, dd), 7.66(1H, s), 7.42(2H, m), 7.18(2H, m), 7.06(4H, m)。

【0202】実施例1 (19)

【化109】

88

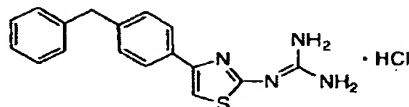


【0203】TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 18 : 1 : 1)、

10 NMR (DMSO-d₆): δ 12.67(1H, brs), 8.37(4H, brs), 8.18(1H, s), 7.99-7.91(2H, m), 7.78-7.36(7H, m)。

【0204】実施例1 (20)

【化110】

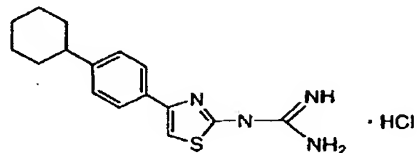


【0205】TLC: Rf 0.39 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 18 : 1 : 1)、

20 NMR (DMSO-d₆): δ 12.57(1H, brs), 8.32(4H, brs), 7.85(2H, d), 7.68(1H, s), 7.34-7.19(7H, m), 3.98(2H, s)。

【0206】実施例1 (21)

【化111】



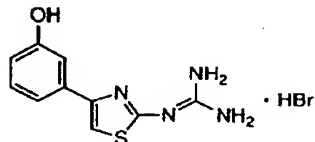
30

【0207】TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 18 : 1 : 1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.67(1H, brs), 8.37(4H, brs), 7.85(2H, d), 7.67(1H, s), 7.27(2H, d), 2.51(1H, m), 1.78(5H, m), 1.40(5H, m)。

【0208】実施例1 (22)

【化112】



40

【0209】参考例12で製造した化合物を用いて、実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 15 : 4 : 1)、

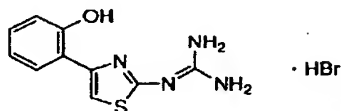
50 NMR (DMSO-d₆): δ 11.99(1H, brs), 9.52(1H, s),

89

8. 27(4H, s), 7. 66(1H, s), 7. 27(3H, m), 6. 78(1H, m)。

【0210】実施例1(23)

【化113】



【0211】参考例14で製造した化合物を用いて、実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.64 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 15:4:1)、

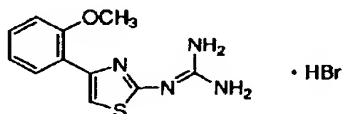
NMR (DMSO-d₆): δ 11.91(1H, brs), 10.27(1H, s), 8.23(4H, s), 7.96(1H, dd), 7.81(1H, s), 7.17(1H, m), 6.93(2H, m)。

【0212】実施例1(24)~1(28)

2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノン、4-(クロロアセチル)カテコール、2, 3'-ジクロロ-4', 6'-ジメトキシ-2'-ヒドロキシアセトフェノン、2-クロロアセトフェノンまたは2-ブロモ-2'-アセトナフテンを用いて、それぞれ実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0213】実施例1(24)

【化114】

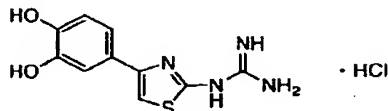


【0214】TLC: Rf 0.68 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 15:4:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 11.95(1H, brs), 8.24(4H, s), 8.04(1H, d), 7.77(1H, s), 7.36(1H, m), 7.09(2H, m), 3.93(3H, s)。

【0215】実施例1(25)

【化115】



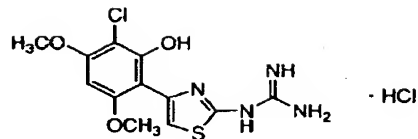
【0216】TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 15:2:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.51(1H, br), 9.25(1H, brs), 9.04(1H, brs), 8.35(4H, brs), 7.39(1H, s), 7.29(1H, d), 7.21(1H, dd), 6.79(1H, d)。

【0217】実施例1(26)

【化116】

90

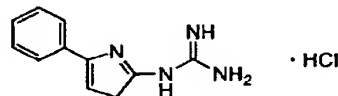


【0218】TLC: Rf 0.46 (クロロホルム: メタノール = 9:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 13.75(1H, brs), 7.23(1H, s), 6.49(4H, brs), 6.36(1H, s), 3.92(3H, s), 3.89(3H, s)。

【0219】実施例1(27)

【化117】

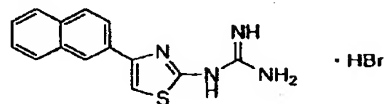


【0220】TLC: Rf 0.53 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 16:3:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.68(1H, brs), 8.36(4H, s), 7.96(2H, d), 7.76(1H, s), 7.50-7.30(3H, m)。

【0221】実施例1(28)

【化118】

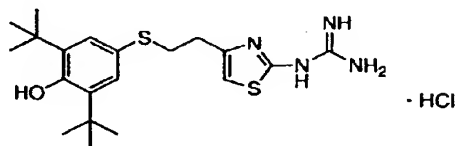


【0222】TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 16:3:1)、

NMR (DMSO-d₆): δ 12.04(1H, brs), 8.55(1H, s), 8.29(4H, brs), 8.15-7.85(5H, m), 7.63-7.45(2H, m)。

【0223】実施例1(29)

【化119】



【0224】参考例18で製造した化合物を用いて、参考例8および実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

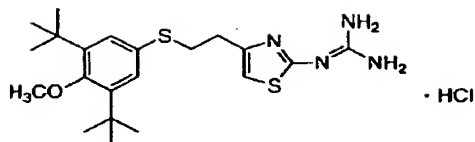
TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20:1:1)、

NMR (CDCl₃): δ 7.23(2H, s), 6.44(1H, s), 3.10(2H, t), 2.92(2H, t), 1.42(18H, s)。

【0225】実施例1(30)

【化120】

91



【0226】参考例17で製造した化合物を用いて、参考例11→参考例18→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20: 1: 1)、

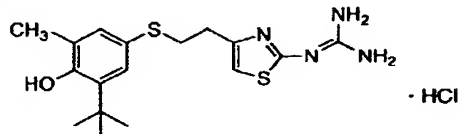
NMR (CDCl₃): δ 7.24(2H, s), 6.57(1H, s), 3.68(3H, s), 3.15(2H, t), 2.98(2H, t), 1.41(18H, s)。

【0227】実施例1 (31) ~ 1 (32)

相当する化合物を用いて、参考例15→参考例16→参考例17→参考例18→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0228】実施例1 (31)

【化121】

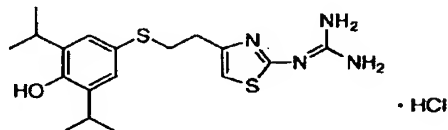


【0229】TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20: 1: 1)、

NMR (CDCl₃+CD₃OD (1滴)): δ 7.15(1H, d), 7.00(1H, d), 6.56(1H, s), 3.10(2H, t), 2.90(2H, t), 2.21(3H, s), 1.38(9H, s)。

【0230】実施例1 (32)

【化122】



【0231】TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20: 1: 1)、

NMR (CDCl₃): δ 7.09(2H, s), 6.54(1H, s), 3.19-3.07(4H, m), 2.94-2.85(2H, m), 1.25(12H, d)。

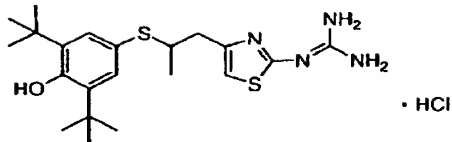
【0232】実施例1 (33) ~ 1 (34)

参考例16で製造した化合物および相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例18→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0233】実施例1 (33)

【化123】

92

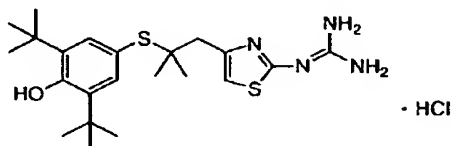


【0234】TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20: 1: 1)、

NMR (CDCl₃): δ 7.25(2H, s), 6.57(1H, s), 5.29(1H, s), 3.33(1H, m), 2.95(1H, dd), 2.72(1H, dd), 1.42(18H, s), 1.25(3H, d)。

【0235】実施例1 (34)

【化124】

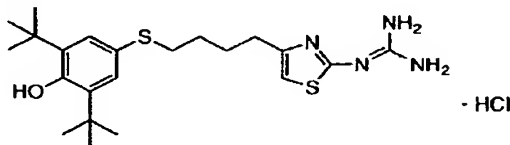


20 【0236】TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20: 1: 1)、

NMR (CDCl₃): δ 7.33(2H, s), 6.63(1H, s), 5.37(1H, s), 2.85(2H, s), 1.44(18H, s), 1.21(6H, s)。

【0237】実施例1 (35)

【化125】



30

【0238】参考例19で製造した化合物を用いて、参考例8および実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20: 1: 1)、

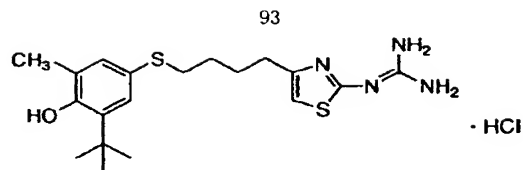
NMR (CD₃OD): δ 7.20(2H, s), 6.71(1H, s), 2.82(2H, t), 2.68(2H, t), 1.81(2H, m), 1.62(2H, m), 1.40(18H, s)。

【0239】実施例1 (36) ~ 1 (37)

相当する化合物を用いて、参考例15→参考例16→参考例19→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0240】実施例1 (36)

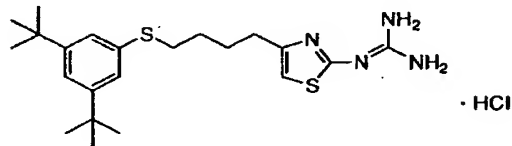
【化126】



【0241】TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20 : 1 : 1)、
NMR (CDCl₃): δ 7.17(1H, d), 7.04(1H, d), 6.43(1H, s), 5.06(1H, s), 2.81(2H, t), 2.61(2H, t), 2.23(3H, 10 s), 1.80-1.56(4H, m), 1.36(9H, s)。

【0242】実施例1 (37)

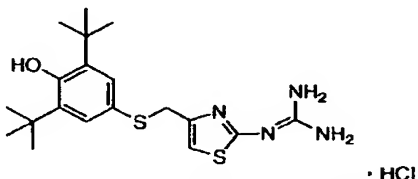
【化127】



【0243】TLC: Rf 0.39 (酢酸エチル: 酢酸: 20 水 = 20 : 1 : 1)、
NMR (CDCl₃): δ 7.24(1H, d), 7.18(2H, d), 6.45(1H, s), 2.95(2H, t), 2.65(2H, t), 1.85-1.65(4H, m), 1.3 1(18H, s)。

【0244】実施例1 (38)

【化128】

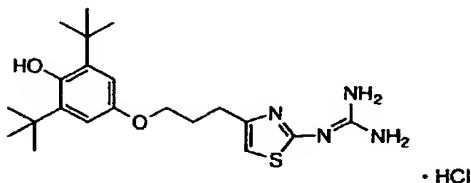


【0245】参考例16で製造した化合物および相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例19→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム: メタノール = 1 0 : 1)、
NMR (CDCl₃: CD₃OD = 10 : 1): δ 7.14(2H, s), 6.48(1H, s), 3.93(2H, s), 1.39(18H, s)。

【0246】実施例1 (39)

【化129】



【0247】参考例20で製造した化合物を用いて、参 考例2→参考例7→参考例8→参考例9→実施例1と同 50

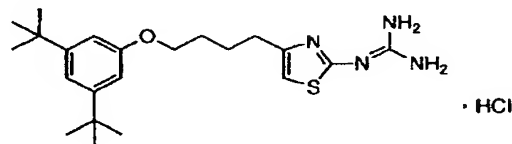
94

様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20 : 1 : 1)、
NMR (CDCl₃): δ 6.74(2H, s), 6.32(1H, s), 3.94(2H, t), 3.49(1H, s), 2.79(2H, t), 2.11(2H, m), 1.42(18H, s)。

【0248】実施例1 (40)

【化130】



【0249】相当する化合物を用いて、参考例20→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

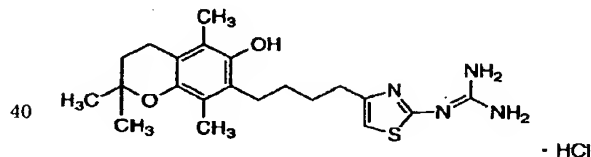
TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20 : 1 : 1)、
NMR (CDCl₃+CD₃OD(1滴)): δ 7.02(1H, d), 6.75(2H, d), 6.53(1H, s), 4.00(2H, t), 2.72(2H, t), 1.88-1.80(4H, m), 1.31(18H, s)。

【0250】実施例1 (41)～1 (43)

PCT出願番号JP95/294号明細書に記載されている化合物、7-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 5, 8-テトラメチルクロマン、5-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 7, 8-テトラメチルクロマンまたは 8-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 5, 7-テトラメチルクロマンを用いて、それぞれ参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0251】実施例1 (41)

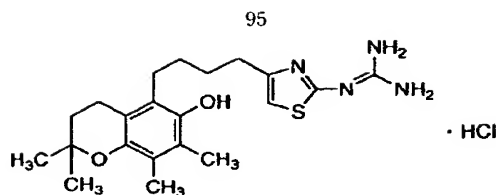
【化131】



【0252】TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 15 : 2 : 1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.75(1H, s), 2.76-2.53(6H, m), 2.08(3H, s), 2.03(3H, s), 1.85-1.65(4H, m), 1.60-1.40(2H, m), 1.24(6H, s)。

【0253】実施例1 (42)

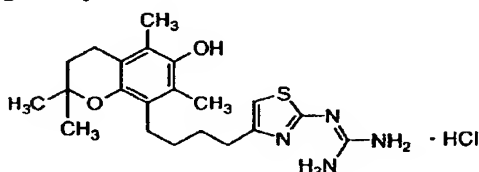
【化132】



【0254】TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.75(1H, s), 2.77-2.53(6H, m), 2.12(3H, s), 2.04(3H, s), 1.85-1.67(4H, m), 1.60-1.40(2H, m), 1.26(6H, s)。

【0255】実施例1(43)

【化133】



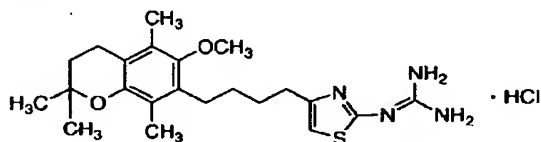
【0256】TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.71(1H, s), 2.78-2.53(6H, m), 2.14(3H, s), 2.09(3H, s), 1.83-1.60(4H, m), 1.60-1.38(2H, m), 1.22(6H, s)。

【0257】実施例1(44)~1(46)

PCT出願番号JP95/294号明細書に記載されているかあるいはその明細書に記載の方法を用いて製造した化合物、7-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシ-2, 2, 5, 8-テトラメチルクロマン、5-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシ-2, 2, 7, 8-テトラメチルクロマンまたは8-(2-ホルミルエチル)-6-メトキシ-2, 2, 5, 7-テトラメチルクロマンを用いて、それぞれ参考例5→参考例6→参考例7→参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の化合物を得た。

【0258】実施例1(44)

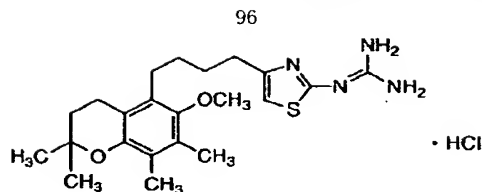
【化134】



【0259】TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:酢酸=15:2:1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.73(1H, s), 3.62(3H, s), 2.78-2.55(6H, m), 2.12(3H, s), 2.04(3H, s), 1.86-1.67(4H, m), 1.60-1.40(2H, m), 1.27(6H, s)。

【0260】実施例1(45)

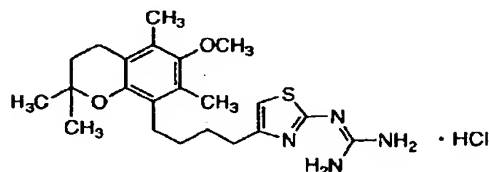
【化135】



【0261】TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.76(1H, s), 3.61(3H, s), 2.78-2.53(6H, m), 2.14(3H, s), 2.04(3H, s), 1.83-1.65(4H, m), 1.62-1.38(2H, m), 1.27(6H, s)。

【0262】実施例1(46)

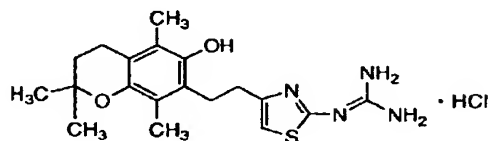
【化136】



【0263】TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1)、
NMR (CD₃OD): δ 6.69(1H, s), 3.60(3H, s), 2.75-2.53(6H, m), 2.17(3H, s), 2.12(3H, s), 1.83-1.65(4H, m), 1.60-1.38(2H, m), 1.23(6H, s)。

【0264】実施例1(47)

【化137】



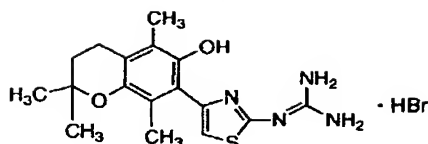
【0265】PCT出願番号JP95/294号明細書に記載されている、7-(2-メトキシカルボニルエチル)-6-メトキシメチルオキシ-2, 2, 5, 8-テトラメチルクロマンを用いて、参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=15:2:1)、
NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 8.31-8.03(1H, br), 6.74(1H, s), 3.07-2.91(2H, m), 2.91-2.72(2H, m), 2.62(2H, t), 2.12(3H, s), 2.08(3H, s), 1.80(2H, t), 1.28(6H, s)。

【0266】実施例1(48)

【化138】

97

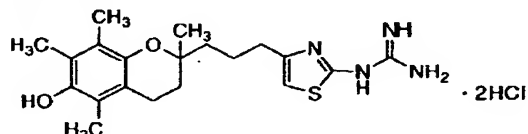


【0267】PCT出願番号JP95/294号明細書に記載されている、7-アセチル-6-メトキシメチロキシ-2, 2, 5, 8-テトラメチルクロマンを用いて、参考例10→参考例13→参考例14→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

【0268】TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 30: 4: 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 11.87(1H, brs), 8.17(4H, brs), 7.46(1H, brs), 7.15(1H, brs), 2.61(2H, t), 2.06(3H, s), 1.87(3H, s), 1.76(2H, t), 1.25(6H, s)。

【0269】実施例1 (49)

【化139】

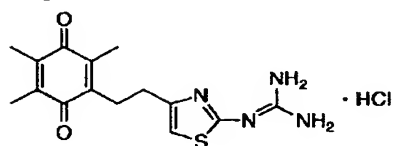


【0270】特開平3-204874号明細書に記載されている、2-(3-カルボキシプロピル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-メトキシメチロキシクロマンを用いて、参考例8→参考例9→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

【0271】TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 20: 2: 1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 12.30(1H, brs), 8.27(4H, brs), 7.37(1H, brs), 6.86(1H, s), 2.59(2H, t), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.97(3H, s), 1.9-1.6(4H, m), 1.6-1.3(2H, m), 1.16(3H, s)。

【0272】実施例1 (50)

【化140】



【0273】参考例21で製造した化合物を用いて、参考例8→実施例1と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 12: 2: 1)、

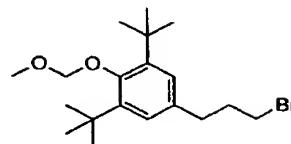
NMR (DMSO-d₆): δ 12.44(1H, brs), 8.29(4H, brs),

98

6.93(1H, s), 2.9-2.6(4H, m), 1.95(6H, s), 1.84(3H, s)。

【0274】参考例26

【化141】

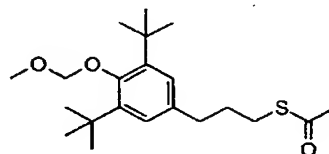


【0275】参考例3で製造した化合物を用いて参考例6と同様に製造した、3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシメチロキシフェニル)プロパノール (1.53 g) の塩化メチレン溶液 (50 ml) に、トリフェニルホスフィン (1.57 g)、炭酸水素ナトリウム (1.26 g) および四臭化炭素 (2.49 g) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、得られたる液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 10) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.46 g) を得た。

TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 10)。

【0276】参考例27

【化142】

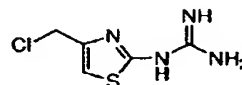


【0277】参考例26で製造した化合物 (1.46 g) のアセトン溶液 (10 ml) に、チオ酢酸ナトリウム (676 mg) を加えた。混合物を4時間還流した。反応溶液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 30) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.45 g) を得た。

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 10)。

【0278】参考例28

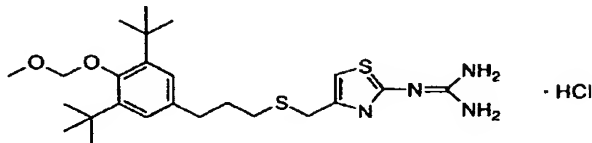
【化143】



【0279】アミジノチオウレア (1.68 g) のアセトン

懸濁液 (7.5 ml) に、1, 3-ジクロロアセトン (1.8 g) のアセトン溶液 (6 ml) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。析出した結晶をアセトンで洗浄し、エタノールで再結晶し、下記の物性値を有する標題化合物 (1.61 g) を得た。

*

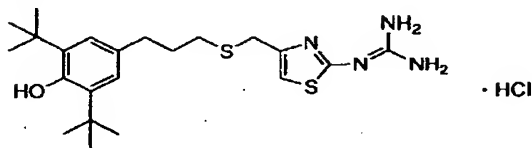


【0281】エタノール (5 ml) に、ナトリウム (46 mg) をアルゴン下で、少しずつ加え、溶解するまで撹拌した。調製したエトキシナトリウムのエタノール溶液に、参考例 27 で製造した化合物 (366 mg) のエタノール溶液 (5 ml) を、0℃、アルゴン下で加えた。混合溶液を 0℃ で 30 分間撹拌した。反応溶液に、参考例 28 で製造した化合物 (114 mg) のエタノール溶液 (5 ml) をゆっくり滴下した。混合溶液を室温で 3 時間撹拌した。さらに、参考例 28 で製造した化合物 (100 mg) のエタノール溶液 (5 ml) を滴下した。混合溶液を室温で 16 時間撹拌した。析出物を濾去し、ろ液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (クロロホルム：メタノール = 30 : 1 → 10 : 1) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (480 mg) を得た。

【0282】TLC : R_f 0.85 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 15 : 2 : 1)、
NMR (CDCl₃) : δ 7.04 (2H, s), 6.33 (1H, s), 4.88 (2H, s), 3.63 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.53 (2H, t), 1.88 (2H, quint), 1.78-1.55 (2H, br), 1.43 (18H, s).

【0283】実施例 2

【化 145】



【0284】参考例 29 で製造した化合物 (450 mg) を参考例 9 と同様に操作して、下記の物性値を有する標題化合物 (408 mg) を得た。

TLC : R_f 0.30 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1)、
NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (1H, br), 8.35 (3H, brs), 6.95 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.70 (1H, s), 3.73 (2H, s), 2.60-2.43 (2H, m), 1.35 (18H, s).

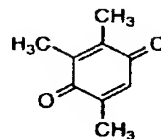
【0285】参考例 30

【化 146】

* TLC : R_f 0.60 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 15 : 2 : 1)。

【0280】参考例 29

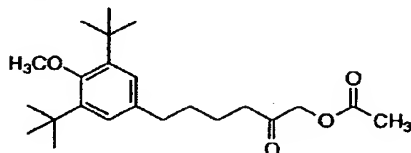
【化 144】



【0286】2, 3, 5-トリメチルヒドロキノン (1.52 g) の THF 溶液 (80 ml) に、水 (80 ml) およびパラジウム (IV) アセテート (5.1 g) を加えた。混合物を 30 分間加熱還流した。反応混合物に、2 N 水酸化ナトリウムを加え、エーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して、標題化合物 (1.32 g) を得た。

【0287】参考例 31

【化 147】

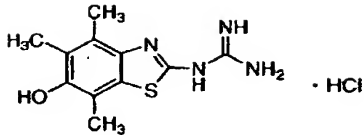


【0288】参考例 11 で製造した化合物を用いて、参考例 7 および参考例 8 と同様にして製造した、6-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)- α -クロロ-2-ヘキサノン (200 mg) および酢酸カリウム (111 mg) のアセトン溶液 (10 ml) を、65℃ で 17 時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.32 g) を得た。
TLC : R_f 0.33 (ヘキササン：酢酸エチル = 5 : 1)。

【0289】実施例 3

【化 148】

101

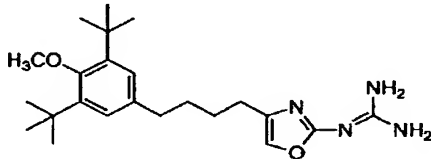


【0290】グアニジルチオウレア（520mg）のエタノール溶液（10ml）に、濃塩酸（0.134ml）を加えた。混合物に、参考例30で製造した化合物（1.32g）のエタノール溶液（20ml）を加えた。混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物をろ過し、結晶をアセトニトリルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残留物をエタノールおよびエーテルで再結晶した。析出した結晶をアセトニトリル、エタノールおよびエーテルで順次洗浄し、乾燥して、下記の物性値を有する標題化合物（254mg）を得た。

【0291】TLC：Rf 0.18（クロロホルム：メタノール＝5：1）、
NMR（DMSO-d₆）：δ 12.6(1H, brs), 8.51(1H, s), 8.37(4H, s), 2.47(3H, s), 2.30(3H, s), 2.21(3H, s)。

【0292】実施例4

【化149】



- *
・4-（4-（3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）ブチル）-2-グアニジルチアゾール …5.0 g
・繊維素グリコール酸カルシウム（崩壊剤） …0.2 g
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤） …0.1 g
・微結晶セルロース …4.7 g

【0296】製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結

※結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

- ・4-（4-（3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）ブチル）-2-グアニジルチアゾール …2.0 g
・マンニトール …200mg
・蒸留水 …500ml

102

*【0293】参考例31で製造した化合物（170mg）およびジシアンジアミド（380mg）のジオキサソール溶液（9ml）に、5N塩酸溶液（1.8ml）を加え、室温で20時間攪拌後、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：10→5：1→クロロホルム：メタノール＝30：1→10：1）で精製して、下記の物性値を有する標題化合物（51mg）を得た。

【0294】TLC：Rf 0.50（クロロホルム：メタノール＝9：1）、
NMR（CDCl₃）：δ 7.03(2H, s), 6.92(1H, s), 5.95(4H, brs), 3.67(3H, s), 2.55(2H, t), 2.45(2H, t), 1.67(4H, m), 1.42(18H, s)。

【0295】

【製剤例】

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 277/82			C 07 D 277/82	
405/06	2 3 3		405/06	2 3 3
405/12	2 3 3		405/12	2 3 3
417/06	3 1 1		417/06	3 1 1
417/12	3 1 1		417/12	3 1 1

// A 6 1 K 31/415

A B L

A B X

A C J

A D P

A D U

A E D

31/42

A B N

31/425

A C V

A 6 1 K 31/415

A B L

A B X

A C J

A D P

A D U

A E D

31/42

A B N

31/425

A C V